Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

HAUTSTRUKTURVERÄNDERUNGEN BEI PROSTATA- UND MAMMACARCINOM UNTER GEGENGESCHLECHTLICHER HORMONTHERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Margaretha Arnan-Thiele, geb. Arnan
aus Padang/Indonesien
und
Eduard Henghuber
aus Pfarrkirchen

1978

Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

HAUTSTRUKTURVERÄNDERUNGEN BEI PROSTATA- UND MAMMACARCINOM UNTER GEGENGESCHLECHTLICHER HORMONTHERAPIE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Margaretha Arnan-Thiele, geb. Arnan
aus Padang/Indonesien
und
Eduard Henghuber
aus Pfarrkirchen

Referent: Prof. Dr. med. F. Nürnberger

Korreferent: Prof. Dr. med. R. Kaden

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18. Januar 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Gemeinschaftsarbeit. Die Untersuchungen sowie deren Auswertung wurden bei Männern mit Prostatacarcinom von Herrn Eduard Henghuber und bei Frauen mit Mammacarcinom von Frau Margaretha Arnan-Thiele selbständig durchgeführt. Gemeinsam wurden die theoretischen Grundlagen sowie die Diskussion und das Literaturverzeichnis erstellt.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544719_0016

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Literaturübersicht	3
2.1.	Geschlechtstypische Unterschiede der Hautstruktur	3
2.2.	Sexualhormone (Östrogene - Androgene)	4
2.2.1.	Chemie - Biosynthese	4
2.2.2.	Wirkungsmechanismus	4
2.2.3.	Sexualhormone in der Geschlechtsdifferenzierung	5
2.3.	Östrogene	7
2.3.1.	Wirkungen	7
2.3.2.	Vorkommen und Metabolisierung	7
2.3.3.	Biologische Wirksamkeit	8
2.3.4.	Östrogene beim Mann	9
2.3.5.	Östrogene und Gynäkomastie	10
2.3.6.	Östrogene in der Therapie des Prostatacarcinoms	11
2.4.	Androgene	14
2.4.1.	Vorbemerkungen	14
2.4.2.	Allgemeine Bedeutung der Androgene beim Menschen	14
2.4.3.	Androgene im Plasma	16
2.4.4.	Haut und Androgene	18
2.4.5.	Bedeutung der Androgene in der Therapie des Mammacarcinoms	19
3.	Eigene Untersuchungen (Material und Methodik)	21
3.1.	Eigene Untersuchungen bei Männern mit Prostatacarcinom	21
3.2.	Eigene Untersuchungen bei Frauen mit Mammacarcinom	23

4.	Ergebnisse	25
4.1.	Ergebnisse bei Männern mit Prostatacarcinom	25
4.1.1.	Tabellarische Gesamtübersicht	25
4.1.2.	Status protrusus cutis	30
4.1.3.	Genitalbehaarung	32
4.1.4.	Gynäkomastie	33
4.1.5.	Altersabhängigkeit	34
4.1.6.	Radioimmunologische Hormonspiegelbestimmung	35
4.1.7.	Histologische Untersuchung (sog. "dicke Schnitte")	35
4.1.7.1.	Methodik	35
4.1.7.2.	Kontrollperson ohne Östrogentherapie	35
4.1.7.3.	Patient Nr. 105	36
4.2.	Ergebnisse bei Frauen mit Mammacarcinom	37
4.2.1.	Tabellarische Gesamtübersicht	37
4.2.2.	Status protrusus cutis ("Kneiftest")	37
4.2.3.	Virilisierung	39
4.2.4.	Histologische Untersuchung (sog. "dicke Schnitte")	41
4.2.4.1.	Methodik	41
4.2.4.2.	Kontrollperson ohne Androgentherapie	41
4.2.4.3.	Patientin Nr. 30	42
4.2.5.	Altersabhängigkeit	43
5.	Diskussion	44
5.1.	Diskussion bei Männern mit Prostatacarcinom	44
5.2.	Diskussion bei Frauen mit Mammacarcinom	47
6.	Zusammenfassung	49
7.	Literaturverzeichnis	51
8.	Anhang (Patientendaten)	63

1. Einleitung und Problemstellung

In den letzten Jahren wurde durch die wissenschaftlichen Arbeiten von G. MÖLLER u. Mitarb. (52,53) sowie von F. NORNBERGER u. Mitarb. (59-64) eindeutig bewiesen, daß es sich bei der sogenannten "Cellulitis" (Panni-kulose) nicht um eine Erkrankung handelt. Es stellte sich vielmehr her-aus, daß das sogenannte "Matratzenphänomen", welches früher als Kardi-nalsymptom dieser "erfundenen Krankheit" (HOPF) angesehen wurde, ein ge-schlechtstypisches Merkmal der weiblichen Oberschenkelhaut ist.

Im Gegensatz zu der männlichen Oberschenkelhaut mit einem dickeren Co-rium, einer dünneren Subcutis, schrägen sich überkreuzenden Bindegewebs-zügen, zeigt die weibliche Oberschenkelhaut ein dünneres Corium, eine dickere Subcutis, große stehende Fettkammern sowie radiär verlaufende Bindegewebssepten (59,61,62). Die weiblichen Fettkammern zeigen bei seitlichem Druck eine Protrusion der darüberliegenden Bindegewebsschicht, so daß Vorwölbungen und Einziehungen nebeneinander makroskopisch sicht-bar werden (Matratzenphänomen, Gitterphänomen, Waffeleisenphänomen, Oran-genhautphänomen etc.). Bei einem Mann mit normalem Hormonhaushalt (Andro-gene - Östrogene) ist dieses Phänomen nicht auszulösen; es entstehen auf seitlichen Druck lediglich Faltenbildungen, nicht aber ein Matratzenphä-nomen (59).

Untersuchungen von F. NORNBERGER und G. MÖLLER ergaben, daß sich die ge-schlechtstypischen Haut-Unterhautstrukturen erst mit Beginn des 7. - 8. Lunarmonats ausbilden. Bis zu diesem Zeitpunkt besteht die Subcutis bei beiden Geschlechtern aus sogenannten stehenden Fettkammern mit radiär verlaufenden Bindegewebssepten. Im letzten Trimenon entwickeln sich in der männlichen Subcutis polygonale Fettzellkammern mit schräg sich über-kreuzenden, scherengitterartigen Bindegewebssepten, bei weiblichen Feten hingegen wird die stehende Fettzellkammerstruktur mit radiären Bindege-webssepten noch typischer ausgeprägt. Das fetale Corium ist bis zum 7. Fe-talmonat feinfaserig, ohne Binnenstrukturen und somit geschlechtsunspezi-fisch. Im 8. Lunarmonat wird das männliche Corium grobfaserig, und die kollagenen Bündel bilden einen scherengitterartigen, dreidimensionalen

Verband, wohingegen das weibliche Corium feinfaserig bleibt. Bei männlichen Feten erkennt man weiter eine allgemeine Verdickung des Coriums, nicht aber der Epidermis (61).

F. NORNBERGER beobachtete bei seinen andrologischen Untersuchungen, daß bei Männern mit Androgenmangelerscheinungen (weiblicher Behaarungstyp, Gynäkomastie, Hypogonadismus etc.) nicht nur z.T. eine weibliche Fettablagerung, sondern auch ein mehr oder weniger deutlich ausgeprägter Status protrusus cutis (Matratzenphänomen) zu erkennen war.

Unsere Aufgabe war es zu überprüfen, nach welcher Zeit, welchem Medikament und welcher Dosierung bei Männern mit Prostata-Carcinom und bei Frauen mit Mamma-Carcinom unter gegengeschlechtlicher Hormontherapie die beschriebene oder aber andere Hautveränderungen unter Berücksichtigung der Konstitution und des Allgemeinzustandes auftreten.

2. Literaturübersicht

2.1. Geschlechtstypische Unterschiede der Hautstruktur

Aus Tabelle 1 sind die geschlechtstypischen Unterschiede der lateralen Oberschenkelhaut erwachsener Männer und Frauen im Alter zwischen 16-50 Jahren zu sehen (61).

Cutis und Subcutis	männlich	weiblich
Epidermis	dicker (58-77 µ)	dünner (47-62 µ)
Corium	dicker (1159-1798 µ)	dünner (994-1349 µ)
Corium-Subcutis-Grenzschicht mit Papillae adiposae (enthalten Haare, Schweißdrüsen, Gefäße, im Alter größer)	weniger Papillae adiposae	mehr Papillae adiposae
Subcutis (meist dreischichtig)	dünner (variabel)	dicker (variabel)
a. obere Subcutisschicht	kleine polygonale Fettzellkammern mit schräg überkreuzenden Bindegewebssepten	große stehende Fettzellkammer mit radiär verlaufenden Bindegewebssepten
b. mittlere Subcutisschicht und c. untere Subcutisschicht	vorwiegend liegende Fettzellkammern mit schräg und tangential verlaufenden Bindegewebssepten	
Status protrusus cutis (sog. Matratzenphänomen)	nicht auslösbar	auslösbar

Tabelle 1: Geschlechtstypische Unterschiede der Hautstruktur

2.2. Sexualhormone

Besondere Bedeutung kommt in dem uns gestellten Thema den Sexualhormonen zu. Welche Rolle spielen sie in der Geschlechtsdeterminierung? Wie wirken sie auf die Haut und das subcutane Fettgewebe?

2.2.1. Chemie - Biosynthese

Sexualhormone sind Steroide, das heißt, sie besitzen einen Cyclopentanoperhydrophenanthren-Ring und leiten sich von den Sterinen ab. Die Biosynthese erfolgt über Squalen, Cholesterin und Pregnenolon. Verschiedene Enzyme wie Dehydrogenasen, Reduktasen, Hydroxylasen, Isomerasen und Deacetylasen katalysieren die einzelnen Entwicklungsphasen. Diese beruhen in erster Linie auf Kondensation, wozu Adenosintriphosphat als Energieträger benötigt wird. Pregnenolon und das sich davon ableitende Progesteron nehmen eine Schlüsselstellung ein, da aus ihnen sowohl Testosteron (Hoden) als auch Östradiol (Ovar) entstehen kann.

2.2.2. Wirkungsmechanismus

Die eigentliche Wirkungsweise der Sexualhormone führt in die Molekularbiologie, die dafür gültige Modelle entwickelt hat (KARLSON (29), JACOB (26)).

Grundsätzlich wirken Hormone nur in oder an intakten Zellen und zwar durch die Synthese bestimmter Proteine oder Ribonucleinsäuren. Dabei ist die Wirkungsweise von Proteohormonen oder Gonadotropinen (ICSH, FSH, LTH) und Steroidhormonen unterschiedlich.

Erstere lagern sich an Rezeptoren in der Zellmembran an, wodurch die Adenylcyclase in der Zellmembran aktiviert wird, welche nun ATP in AMP umwandelt. Das cyclische AMP erst löst die eigentliche Hormonwirkung, etwa die Testosteronproduktion in der Zelle, aus. Die Theorie über den Wirkungsmechanismus der Steroidhormone geht davon aus, daß alle Eigenschaften und Fähigkeiten einer Zelle in der Desoxyribonukleinsäure (DNS) im Zellkern

festgelegt sind. Dort sind aber die meisten Gene durch Repressoren blokkiert. Die Repressoren werden von den Steroidhormonen in ihren physikalischen Eigenschaften so verändert, daß sie die DNS-Information nicht mehr unterdrücken können. An der Stelle der Repressoren entstehen sogenannte Puffs, worunter man Modifikationen der Chromosomenstruktur versteht. An diesen Puffs wird nun eine ganz bestimmte Ribonucleinsäure (RNS) synthetisiert und freigesetzt, das heißt, an einen anderen Ort der Zelle transportiert, weswegen man von messenger-RNS spricht und den Vorgang als Transskription bezeichnet. Die nun von der messenger-RNS angeregte Synthese spezifischer Proteine bezeichnet man als Translation, ein Vorgang, dem heute im Rahmen der Krebsforschung größte Beachtung zukommt und der etwa mit dem Morseprinzip vergleichbar ist.

2.2.3. Sexualhormone in der Geschlechtsdifferenzierung

Die Steroidhormone sind auch ein wesentlicher Faktor in der Geschlechtsdifferenzierung.

Bekanntlich geschieht die genetische oder chromosomale Festlegung durch X bzw. Y Chromosomen, die das Gonadengeschlecht determinieren. Morphologisch kann jedoch zu diesem Zeitpunkt zwischen männlichen und weiblichen Keimzellen noch nicht differenziert werden. Beim nächsten Schritt, der somatischen Geschlechtsdifferenzierung, scheint prinzipiell unabhängig vom genetischen Geschlecht eine weibliche und männliche Differenzierung möglich zu sein. Diese ist aber abhängig von der Anwesenheit bzw. Abwesenheit der Androgene, die in den Gonaden des männlichen Embryos in dieser Phase gebildet werden. Außer den Androgenen ist aber noch mindestens ein anderer Faktor, der bisher nicht isoliert werden konnte, dafür verantwortlich. In Tierversuchen kennt man Vorgänge, die nur von diesem Faktor X (Polypeptid?) oder nur von Androgenen katalysiert werden.

NEUMANNs Schema der zeitlich aufeinanderfolgenden Differenzierungsschritte und Möglichkeiten der Störung (58).

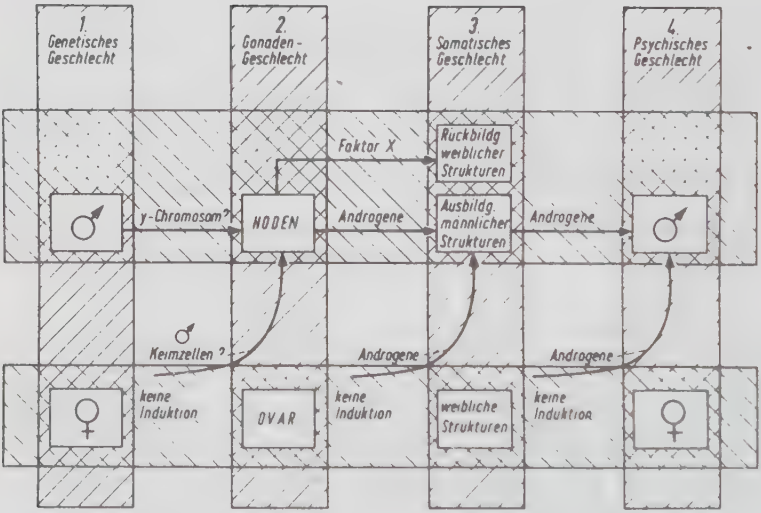

Abb. 1: Differenzierungsschritte nach NEUMANN

NEUMANN unterteilt die Differenzierungsschritte in 4 Stadien (siehe Abb.1), nämlich in:

1. Genetisches Geschlecht
2. Gonaden-Geschlecht
3. Somatisches Geschlecht
4. Psychisches Geschlecht.

In den jeweiligen Entwicklungsschritten ergeben sich "Störungsmöglichkeiten", die bestimmt werden durch die Anwesenheit von Androgenen bzw. von Faktor X.

NORNBERGER und MOLLER konnten nachweisen, daß bis zum sechsten Fetalmonat im Oberschenkelbereich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bestehen. Diese treten jedoch im achten Embryonalmonat auf. NORNBERGER führt sie auf die Testosteronwirkung des bereits aktiven Hodens zurück. Die fetalen Hoden sind ab der sechsten bis achten Woche hormonell aktiv, maximale Testosteronwerte liegen um die zwölfte bis achtzehnte Schwangerschaftswoche (61). Dagegen ist das fetale Ovar hormonell inaktiv. Aus diesen Erkenntnissen ist eine dermatotrope Wirkung von Sexualhormonen zu folgern.

2.3. Östrogene

2.3.1. Wirkungen

Außer der bekannten hormonellen Wirkung bei der Frau kommt den Östrogenen durch extragenitale Wirkungen Bedeutung zu. Östrogene fördern die Knochenreifung, dilatieren die kleinen Blutgefäße der Haut, senken den kapillaren Blutdruck, steigern die Hautdurchblutung, hemmen die Haarregeneration, vermindern die Talgdrüsenfunktion, vermehren den Melaningehalt der Haut, erhöhen den Wassergehalt nicht nur in Uterus und Vagina, sondern auch in anderen Schleimhäuten und in der Haut.

2.3.2. Vorkommen und Metabolisierung

Von den 15 natürlichen, im Ovar gebildeten Östrogenen sind Östradiol, Östron und Östriol die wichtigsten und in der genannten Reihenfolge im Verhältnis 1 : 1/3 : 1/10 wirksam.

Diese drei Östrogene kommen auch beim "normalen" Mann vor. Die Sekretion von Östron und Östradiol aus dem Hoden konnte in der Vena spermatica gemes-

sen werden (30). Ebenfalls werden in den Nebennierenrinden Östrogene produziert (76). Die quantitativ wichtigste Östrogensynthese beim Mann entsteht durch die sogenannte "periphere Konversion" der Androgene außerhalb steroidproduzierender Organe, die etwa 60 % der Östrogene beim Mann ausmacht. Dabei werden etwa 0,4 % des Testosterons in Östradiol oder über Androstendion in Östron umgewandelt. Bei einer normalen täglichen Testosteronproduktion von 6 mg ergibt dies etwa 24 /ug.

Bei der Metabolisierung von Östrogenen besteht neben den praktisch bei allen Steroiden ablaufenden Schritten wie Hydrierung, Hydroxylierung und Konjugierung mit Sulfat und Glucuronat die Besonderheit eines enterohepatischen Kreislaufs, nämlich die Ausscheidung mit der Galle und einer teilweisen Metabolisierung im Darm (z.B. Bildung von Östriol-3-glucuronid) sowie zu einem geringen Teil Ausscheidung mit dem Kot. Der größte Teil wird jedoch resorbiert (2-4,12). Deshalb läuft bei Cholostase die renale Ausscheidung schneller ab. Eine Vielzahl möglicher anderer Metabolisierungswege konnte bisher nicht geklärt werden.

2.3.3. Biologische Wirksamkeit - Rolle der SHBG im Plasma

Bei Hormonbestimmungen ist zu berücksichtigen, daß die im Plasma gemessenen Konzentrationen nur annähernd Auskunft über deren biologische Wirksamkeit geben. Ursache dafür sind spezifisch bindende Proteine im Plasma, wie etwa das Sexualhormone bindende Globulin = SHBG, durch das Testosteron und Östradiol gebunden werden.

VERMEULEN (83,84) schreibt den spezifisch bindenden Proteinen im Plasma folgende Funktionen zu:

1. Transportfunktion für Hormone zu den Effektoren
2. Hormonreservoir
3. Schutz der Hormone vor Metabolisierung
4. Puffer für intra- und extravasale Hormonkonzentrationsänderungen.

Die einzelnen Sexualhormone haben eine unterschiedliche Affinität zu diesen Plasmaproteinen, die folgendes Bindungsverhältnis ergibt:

Dihydrotestosteron:Testosteron:Östradiol:Östron:Östriol:Androstendion
= 300 : 100 : 60 : 6 : 5 : 1

Ferner ist die Konzentration dieser bindenden Proteine im Plasma Schwankungen unterworfen, welche physiologischer oder pathologischer Art sein können. So ist die SHBG bei Fettsucht, Nephrose mit Dysproteinämie und Testosteronapplikation erniedrigt, dagegen ist die SHBG im Alter, bei Hypogonadismus und Östrogenapplikation erhöht. Wirksam sind nur die freien, ungebundenen Hormone.

2.3.4. Östrogene beim Mann

Der für den normalen Mann geltende Normalwert des Östrogenspiegels beträgt in etwa 40 µg/d. KLEY fand bei neuen Messungen, daß die sogenannte "diurnale Rhythmik" besteht, d.h., daß die Östrogenkonzentration gegen Abend abfällt. So hatten 75 Patienten (19 - 40 Jahre) einen 8 h Wert von $27{,}4 \pm 3{,}4$ µg Östron und $19{,}2 \pm 3{,}2$ µg Östradiol, um 18 h hatten dieselben Patienten Östronwerte von $22{,}4 \pm 2{,}8$ µg und Östradiolwerte von $16{,}3 \pm 3{,}1$ µg, was einer Abnahme der Hormonkonzentration um 18 % bzw. 15 % entspricht.

Im Alter kommt es beim Mann zu einem erheblichen Anstieg an Östrogenen. KLEY kam bei 60 Männern, die 51 - 89 Jahre alt waren, zu folgenden 8 h Konzentrationen: (hier in Gegenüberstellung zu dem jüngeren Patientengut)

	19 - 40 Jahre	51 - 89 Jahre
8 h Östron	$27{,}4 \pm 3{,}4$ µg	$40{,}5 \pm 8{,}4$ µg
8 h Östradiol	$19{,}2 \pm 3{,}2$ µg	$28{,}3 \pm 7{,}3$ µg

Gleichzeitig nimmt mit dem Alter die Konzentration von Testosteron im Urin ab, während sie im Plasma fast gleich bleibt. Diesen Konzentrationsunterschied erklärt VERMEULEN mit der Abnahme der "metabolic clearance rate" und der Zunahme des eiweißgebundenen Testosteronanteils.

Den dafür nötigen SHBG Anstieg könnte die erhöhte Östrogenkonzentration im Plasma verursachen, die auf die Konzentration der bindenden Plasmaproteine wirken. Diese Zunahme ist mit einer Abnahme des freien Testosterons korreliert. Testosteron seinerseits bewirkt eine Abnahme der SHBG.

Die Östrogenausscheidung im Urin bleibt im Alter annähernd konstant. Da die Affinität der SHBG zu den Östrogenen und Testosteron unverändert bleibt und die Affinität zu Testosteron größer ist als zu Östradiol und Östron (100:60:6), ist im Alter auch ein echter Anstieg der freien aktiven Östrogenanteile anzunehmen.

2.3.5. Östrogene und Gynäkomastie

Östrogene und Gynäkomastie stehen in enger Beziehung zueinander. Nach amerikanischen Statistiken kommt eine Gynäkomastie bei jungen Männern, die keine Pharmaka einnehmen, in 0,01 % vor (86,71). Bei männlichen Neugeborenen und Jugendlichen in der Pubertät soll eine Gynäkomastie sehr viel häufiger auftreten, nämlich in 50 % der Fälle (66,9). Tritt sie ohne krankhafte Ursache auf, spricht man von idiopathischer Gynäkomastie. Als pathologisches Ereignis tritt sie bei Nebennierenrindentumoren (87,72), beim Chorionepitheliom (66), bei Hodentumoren (41), bei Degeneration der Tubuli seminiferi des Hodens (35,73,24), bei Hyperthyreose (73), bei Auffütterung nach Unterernährung, bei Lebererkrankungen (66,22) und bei Tumoren mit ektopischer Gonadotropinsekretion in Erscheinung.

Als Nebenwirkung kann eine Gynäkomastie auftreten nach Applikation von Medikamenten, besonders nach Östrogenen bei Prostatacarcinom (22), ferner nach Testosteron (50), nach synthetischen Anabolikas (40), bei Spironolacton, bei Digitalispräparaten (42), bei Phenothiazinen und Reserpin (5,48).

BIDLINGMAIER (9,10) fand bei der Pubertätsgynäkomastie weder für Östrogene noch für Testosteron Abweichungen von den Normalkonzentrationen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam KLEY (33) bei einer Reihe von Erwachsenen, die mit einer "idiopathischen" Gynäkomastie keine endokrinologischen Veränderungen auf-

wiesen. Selbst Patienten mit Klinefelter-Syndrom hatten keine erhöhten Östrogenplasmakonzentrationen.

Diesen Befunden stehen die Ergebnisse von KORENMAN (36) gegenüber, der bei Patienten mit Gynäkomastie eine signifikant erhöhte Östradiolplasmakonzentration (34,2 ± 2,5 pg/ml gegenüber Normalwert von 22,6 ± 2,9 pg/ml) gemessen hatte. Die direkte Einwirkung von Östrogenen auf die Mammaentwicklung ist ebenso unbestritten wie die hemmende Wirkung der Androgene (75, 76) auf das Mammawachstum.

Die Tatsache, daß in der Pubertät sowie beim Auffüttern unterernährter Männer häufig eine Gynäkomastie auftritt, führte zu der Hypothese, daß eine kombinierte Wirkung von Östrogenen und Hypophysenvorderlappenhormonen für das Mammawachstum verantwortlich sind (22,27,28). LYONS (47), MEITES und HOPKINS erhärteten diese Theorie, als sie im Tierversuch zeigten, daß nach Hypophysektomie durch Östrogengabe kein Mammawachstum hervorgerufen werden kann. Die Befunde KLEYs und TURKINGTONs sprechen dafür, daß für ein vermehrtes Mammawachstum nur normale Hormonkonzentrationen notwendig sind. Diese Erkenntnisse sprechen dafür, daß für die idiopathische Gynäkomastie in erster Linie genetische Faktoren wie etwa eine erhöhte Sensitivität des Mammagewebes für normale Hormonkonzentrationen - deshalb auch familiäre Häufung (85) - verantwortlich sind.

Im Gegensatz zur idiopathischen Gynäkomastie konnte bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom eine erhöhte Östradiol/Testosteron Relation gefunden werden (33). Ebenso fanden sich bei Gynäkomastien, die durch Tumoren bedingt waren, erhöhte Östrogenkonzentrationen (33).

2.3.6. Östrogene in der Therapie des Prostatacarcinoms

Das Prostatacarcinom ist das häufigste Carcinom bei den über 50-jährigen Männern, von denen statistisch jeder vierte ein potentieller Carcinomträger ist. Die in den einzelnen Ländern leicht differierenden Morbiditäts- und Mortalitätszahlen sind abhängig von der unterschiedlichen Diagnosein-

tensität und Altersstruktur (West-Berlin dritthöchste, West-Berlin/Bundesrepublik Deutschland siebthöchste Morbidität nach NAGEL).

Das Prostatacarcinom entsteht nicht durch eine maligne Entartung eines Adenoms, sondern es entwickelt sich in den peripheren Organteilen, also in den Zellen der testosteronabhängigen Kaudaldrüse. Da es meist zusammen mit einem Adenom der zentral gelegenen Kranialdrüse auftritt, wächst es gleichsam in der Kapsel des Adenoms.

Die Grundlagen für die heutige Carcinomtherapie schuf HIGGINS, als er 1941 zeigen konnte, daß sowohl gesundes wie krankes Prostatagewebe unter Androgenentzug atrophiert.

Diesen Androgenentzug erreicht man durch die Orchidektomie und durch Östrogengabe, wobei beide Male die Produktion von Testosteron erheblich vermindert wird. Den Östrogenen wird in letzter Zeit auch eine cytostatische Wirkung auf das Tumorgewebe zugeschrieben. So konnten netzartig aufgelockerte Kerne der Carcinomzellen, die sich granulär und vakuolig verändert haben und ein vergröbertes Chromatingerüst aufzeigen, festgestellt werden. Außerdem fielen Kernpyknosen auf.

Leider ist die Applikation von Östrogenen beim Prostatacarcinom wegen kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Komplikationen eingeschränkt. In den USA wurde deswegen von 1960 - 1967 eine Untersuchung an 2000 Patienten durchgeführt, die in 4 Behandlungsgruppen unterteilt wurden, nämlich:

1. mit Östrogenen (Diäthylstilböstrol diphosphat = Honvan 5 mg/die)
2. mit Placebo
3. mit Orchidektomie und Placebo
4. mit Orchidektomie und Östrogenen

behandelte Patienten.

Die Letalität war in allen 4 Gruppen etwa gleich hoch. In den beiden Östrogengruppen starben jedoch im ersten Jahr relativ mehr Patienten an kardiovaskulären Zwischenfällen.

Dieses negative Ergebnis wird allgemein der sehr hohen Dosierung (5 mg Diäthylstilböstrol/die) zugeschrieben. Heute weiß man, daß man mit 1 mg Diäthylstilböstrol/die denselben kanzerostatischen Effekt erreicht wie mit 5 mg/die, daß dabei aber kardiovaskulär bedingte Todesfälle nicht häufiger auftreten als bei Plazebogabe.

Dennoch treten bei Östrogentherapie immer noch kardiovaskuläre Komplikationen auf. NAGEL wies bei Greisen eine verzögerte Steroid-Elimination und damit eine Kumulationsgefahr und erhöhte Komplikationsrate nach. So kann sich die Eliminationszeit bei Greisen verdoppeln bis verzehnfachen. Dies wird durch eine erhöhte Affinität der Östrogene zum Fett mitverursacht.

NAGELs Mitarbeiter KÖLLN konnte bei der Anwendung natürlicher Östrogene eine Verminderung bzw. Ausbleiben der gefürchteten kardiovaskulären Zwischenfälle beobachten (55). Hierbei sind lediglich die Phospholipide erhöht, nicht aber die für die Atherosklerose bedeutenden Cholesterin- und Triglyceridfraktionen.

Weitere Nebenerscheinungen der Östrogentherapie wie Kastrationseffekt und damit verbundene Feminisierungserscheinungen sind Thema dieser Arbeit und werden noch eingehend behandelt.

Obwohl die zahlreichen und oft gefährlichen Nebenwirkungen und Komplikationen der Östrogene bekannt sind, sind die Östrogene nach wie vor in der Therapie des Prostatacarcinoms das Mittel der Wahl. Denn sie verkleinern nachweislich den Tumor und bringen das Metastasenwachstum zum Stillstand, eventuell sogar zur Rückbildung. Weiter verbessern sie die vom Patienten sehr störend empfundenen Miktionsbeschwerden und vermindern die Schmerzen.

Natürlich geht in das Für und Wider der Östrogentherapie beim Prostatacarcinom auch die Überlegung ein, daß es sich meist um ein gealtertes Patientengut handelt. Jeder Therapeut muß für jeden Patienten individuell entscheiden, ob das Behandlungsziel eine möglichst große Lebensverlängerung oder eine optimale Besserung der Beschwerden darstellt.

2.4. Androgene

2.4.1. Vorbemerkungen

Die Entdeckung der Androgene geht auf das Jahr 1930 zurück. Durch intensives Forschen auf andrologischem Gebiet bestätigte sich die Vermutung, daß kein körperliches Gewebe gegen die Androgenstimulation immun ist. Dies konnte sowohl histologisch als auch biochemisch nachgewiesen werden. Die Androgene erzeugen an den körperlichen Geweben die verschiedensten Erscheinungen, die man in Abhängigkeit der Antwort auf diese Hormone sinnvollerweise in zwei Gruppen unterteilt. Die stärkste Antwort auf Androgenreize zeigte sich an den männlichen sekundären Sexualorganen, wie Prostata, Vesicula seminalis, Epididymis, Ductus deferens etc., während andere Gewebe wie Muskeln, Haut, Nieren, Speicheldrüsen, Knochen etc. weniger heftig reagieren. Aus den sekundären Geschlechtsorganen isolierte man ein androgenbindendes Protein. Weiterhin fand man in auf Androgenreiz stark reagierenden Geweben das Enzym 5-alpha-Reduktase, welches für die Umformung von zirkulierendem inaktivem Androgen in die aktive Form notwendig ist. Auch in den weniger stark reagierenden Geweben wurde dieses Enzym nachgewiesen, nicht jedoch ein Rezeptorprotein. Diese Gewebe haben wahrscheinlich so wenig Androgen-Rezeptor-Proteine, daß ihre Gegenwart sehr schwierig zu beweisen ist (57).

2.4.2. Allgemeine Bedeutung der Androgene beim Menschen

Während der Organismus immer reift und wächst, ist die Geschlechtsdifferenzierung auf die ersten Embryonalmonate und auf die Zeit der Pubertät beschränkt.

Zwischen den beiden Geschlechtsdifferenzierungsphasen ist die Entwicklung jahrelang weitgehend in Ruhe. Schon im zweiten Fetalmonat bewirken die Androgene, darunter hauptsächlich Testosteron, die Geschlechtsdifferenzierung der vorher noch indifferenten befruchteten Eizelle. Die Entwicklung des äußeren und inneren Genitale ist mit dem vierten Fetalmonat abgeschlossen. Ein Androgenmangel in dieser Zeit, abhängig weniger von der Intensität

als von der Dauer, bewirkt in der Entwicklung eines Feten irreversible Schädigungen, so ist z.B. ein Pseudohermaphroditismus durch exogene Androgengabe nicht mehr zu beseitigen (57).

In der Pubertät bewirken die Androgene die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, wie männlichen Behaarungstyp und Wachstum des äußeren und inneren Genitale. Die normale Entwicklung der Geschlechtsorgane und ihrer Funktionen setzt mithin eine Testosteronsekretion im 2. - 4. Fetalmonat und von der Pubertät an im Erwachsenenalter voraus, schließt aber auch ein Sistieren der hormonalen Aktivität nach dem 4. Fetalmonat bis zum Beginn der Pubertät ein. Die Entstehung sekundärer Geschlechtsmerkmale durch Testosteron hat eine Parallele in der Wirkung von Androgenen außerhalb der Pubertät, wenn pathologische Androgenquellen wie Hoden- oder NNR-Tumoren entstehen. Dann werden gleiche Entwicklungen wie in der Pubertät angestoßen, so z.B. wird die Haut gröber, grobporiger und fettiger, hirsute Haare verdrängen die Lanugo, bei der Frau virilisiert der gesamte Körper.

Der Abbau der Androgene findet in der Stoffwechselperipherie statt. Die Ausscheidung im Urin ist vergleichsweise gering und zwar nur ca. 1 % der Produktion. 99 % der etwa 10 mg beim Mann täglich entstehenden Androgene werden im Stoffwechsel abgebaut und vermischen sich dann mit anderen Metaboliten der Gonaden und der NNR.

Der Plasma-Testosteronspiegel ist der beste Parameter für die Beurteilung der männlichen Sexualhormonproduktion. Alle anderen Tests wie die Ausscheidung des Testosterons im Urin als Glukuronisid und die 17-Keto-Steroidbestimmung im Urin treten hinter der Aussagekraft des Plasma-Testosterongehaltes für diagnostische Zwecke zurück (57).

2.4.3. Androgene im Plasma

Beim Mann sind 2/3, bei der Frau 3/4 des Plasma-Testosterons an ein spezifisches sog. testosteronbindendes Beta-Globulin gebunden, etwa 1 - 2 % an Transcortin und der Rest an Albumin. Nur ein ganz geringer Teil, nämlich 0,2 - 3 % des Plasmatestosterons sind frei und nicht an Eiweiß gebunden.

Aus der Eiweißbindung läßt es sich leicht extrahieren und als "Plasma-Testosteron" bestimmen (8,51).

Bei erwachsenen Männern liegen die Werte im Bereich zwischen 0,2 - 1,5 µg/100 ml mit Mittelwerten, die am häufigsten zwischen 0,5 - 0,75 µg/100 ml gefunden werden.

Erwachsene Frauen haben ein Plasmatestosteron im Bereich von 0,01 - 0,18 µg/100 ml. Die Mittelwerte liegen überwiegend zwischen 0,03 - 0,08 µg/100 ml. Kinder haben ein niedriges Plasmatestosteron. Bei Neugeborenen wurde im Nabelschnurblut 0,039 µg/100 ml (♀) bis 0,053 µg/100 ml (♂) Testosteron gefunden. Diese Werte erscheinen etwas hoch, doch sind auch die Werte der Mütter bei der Geburt erhöht, 0,119 resp. 0,146 µg/100 ml (57).

In der Pubertät steigt das Testosteron bei Knaben an und ist schon zwischen dem 8. - 11. Lebensjahr höher als bei erwachsenen Frauen. Mit 13 Jahren steigt es beim männlichen Geschlecht sehr stark an, und Knaben haben bereits in der Kindheit einen höheren Testosteronspiegel als Mädchen mit Mittelwerten von 0,042 µg/100 ml. Im Alter ist das Plasmatestosteron der Männer bis zu 80 Jahren nur wenig niedriger als in der Jugend (57).

Alter	Anzahl	Mittel ug/100 ml	Bereich ug/100 ml	Autoren
Neugeborene (Nabelschnurblut)	5♂	0,053		Migeon et al. (1968)
	4♀	0,039		
Kinder				
2,5-9,5 J	18♂	0,018 ± 0,016	0,001 - 0,058	Gandy et al.
10 - 15 J	19♂	0,218 ± 0,318	0,013 - 0,418	(1968)
3 - 9 J	9♂		0,03 - 0,013	Hudson et al.
10 - 12 J	7♂		0,04 - 0,4	(1964)
10 J	7♂		0,02 - 0,05	Van der Molen et al. (1966)
4 - 9 J	8♀	0,007 ± 0,005	0,001 - 0,017	Gandy et al. (1968)
7 J	14♂+♀	0,0115± 0,0045		Migeon (1972)
3-14 Tage	14♀	0,012 ± 0,006		Forest et al. (1971, 1973 b)
3-11 Tage	14♂	0,068 ± 0,059		"
bis 11,10 Tage	27♀	0,006 ± 0,002		"
bis 11,10 Tage	35♂	0,010 ± 0,002		"
Männer				
20-29 J	13	0,66 ± 0,19	0,38 - 1,1	Kent u. Acone (1966)
30-39 J	11	0,56 ± 0,19	0,36 - 0,95	"
40-49 J	8	0,47 ± 0,09	0,33 - 0,61	"
50-59 J	9	0,59 ± 0,20	0,36 - 0,94	"
60-69 J	12	0,59 ± 0,18	0,24 - 0,83	"
70-79 J	10	0,58 ± 0,17	0,35 - 0,85	"
80-93 J	5	0,28 ± 0,13	0,16 - 0,46	"

Tabelle 2: Testosteron in Plasma (57)

2.4.4. Haut und Androgene

Neben den oben schon erwähnten Wirkungen auf Gewebe und Organe soll an dieser Stelle die Wirkung der Androgene auf die Haut näher besprochen werden.

Zusammen mit den Hautanhangsgebilden stellt die Haut eines der größten Organe des menschlichen Körpers dar. Es ist schon lange bekannt, daß sie auf maskuline Faktoren reagiert, die wiederum vom sexuellen Reifungsprozeß abhängen.

Kahlköpfigkeit z.B. ist nur auf Männer beschränkt und wurde bei Frauen, Kindern und Eunuchen nie beobachtet (57). HAMILTON behandelte 1942 Eunuchen mit Androgenen. Er macht für die Entstehung einer männlichen Glatzenbildung neben der Anwesenheit eines hohen Androgenspiegels auch noch eine genetische Disposition als essentiellen ätiologischen Faktor verantwortlich.

Als man das Kollagen als wesentlichen Bestandteil des Bindegewebes erkannt hatte, wurde gezeigt (69,70), daß Androgene den Kollagengehalt erhöhen.

Bei Männern und bei Hirsutismus der Frauen ist der Kollagengehalt höher als bei normalen Frauen und ebenfalls erhöht nach Testosteronbehandlung.

Die Struktur der männlichen Subcutis ist verbunden mit einem hohen, die der weiblichen mit einem niedrigen Androgenspiegel (59,61). Beide, die Talgsekretions- und die Schweißsekretionsrate sind gewöhnlich bei Männern größer als bei Frauen, aber sie waren auch erhöht in Fällen von Hirsutismus (15, 74). Aus diesen Untersuchungen geht ebenfalls hervor, daß bei Hirsutismus die ganze Haut virilisiert und der androgene Effekt nicht nur auf die Haare beschränkt ist.

Es ist von Interesse, daß GOMEZ und HSIA (21) zeigten, daß in der Haut Testosteron zu Dihydro-Testosteron umgewandelt wird. Ob Rezeptorproteine an Transport und Akkumulation von Dihydro-Testosteron in den Hautzellen beteiligt sind, wie in anderen Endorganen, ist noch Gegenstand der Forschung.

2.4.5. Bedeutung der Androgene in der Therapie des Mammacarcinoms

Unter den bösartigen Geschwülsten, die im weiblichen Organismus vorkommen, nimmt der Brustkrebs eine Sonderstellung ein, da er bis zu einem gewissen Grade hormonal steuerbar ist. Es gelingt durch Hormonapplikation, sowohl sein Wachstum zu hemmen als auch zu fördern. Eine Vernichtung der Krebsgeschwulst durch endokrine Maßnahmen ist aber nicht möglich. Operation und Bestrahlung sind daher, wo immer es möglich ist, zuerst anzuwenden. Die Hormontherapie bzw. Eingriffe in das Endokrineum kommen nur zusätzlich oder dann in Frage, wenn Operation und Bestrahlung nicht mehr anwendbar sind.

Aus zahlreichen Tierversuchen ist bekannt, daß Östrogene das Wachstum von murinen Mammatumoren fördern und offenbar das androgene Milieu der männlichen Tiere für die Entstehung solcher Tumoren ungünstig ist (49). 1939 berichteten ULRICH und LOESER über zwei Mammacarcinompatientinnen, die unter Testosteron-Propionat eine Zustandsbesserung zeigten. Bei diesen Patientinnen kam es zu einer Besserung von Schmerzen, zu einem Rückgang des Primärtumors und der Ödeme und zu einer "vermuteten" Verhinderung von Tumorrezidiven. ULRICH bezeichnete die Testosterongabe als eine "anti-östrogene" Maßnahme. LOESER spricht von einer "temporären Hypophysektomie" und von einer "anti-östrogenen Behandlung".

Klinische Beobachtungen zeigen, daß ca. 20 % aller Mammacarcinompatientinnen auf eine hoch dosierte Therapie mit männlichem Sexualhormon ansprechen. Dabei scheint das Hormonpräparat eine untergeordnete Rolle zu spielen. Wichtig ist eine optimale Dosierung, die für Testosteron-Propionat mindestens 3mal 100 mg pro Woche i.m. (bzw. 1mal 250 mg eines Depotpräparates) betragen muß. Im Gegensatz zur Östrogentherapie kommen für die Androgenbehandlung auch jüngere Frauen in Frage. Nur die Altersgruppe kurz vor bis ca. 5 Jahre nach Menopauseneintritt ist weitgehend therapieresistent. Die Androgene hemmen Metastasen aller Lokalisation (mit Ausnahme der Leber und des ZNS) etwa gleich gut. Neben ihrer Wirkung auf hormonempfindliche Tumoren haben die Androgene auch einen willkommenen anabolen Effekt. In gewissen Fällen mag auch die bekannte erythropoesesteigernde Eigenschaft zur

allgemein günstigen therapeutischen Wirkung beitragen (49). Es hat sich als günstig erwiesen, die Therapie bis zur maximalen Rückbildung fortzuführen, dann aber abzubrechen und erst dann wieder einzusetzen, wenn der Tumor ein erneutes Wachstum zeigt. Auf diese Weise wurden mehrere Remissionen beobachtet.

Virilisierung wie Hirsutismus, Heiserkeit, Haarverlust, Akne, Hautrötung und Steigerung der Libido müssen in Kauf genommen werden.

3. Eigene Untersuchungen (Material und Methodik)

3.1. Eigene Untersuchungen bei Männern mit Prostatacarcinom (siehe auch Anhang)

Die untersuchten m = 120 Männer waren Patienten der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof.Dr.med. R. Nagel).

Es handelte sich dabei um Patienten mit histologisch gesichertem Prostatacarcinom und einem Durchschnittsalter von 70 Jahren (34 - 92 Jahre). Diese Patienten kommen nach abgeschlossener stationärer Behandlung in 3-wöchigen Abständen in die Prostatacarcinom-Sprechstunde der Poliklinik zur Nachsorge- bzw. Weiterbehandlung.

Stationär wurden von den 120 Patienten vorher 42 prostatektomiert, 47 orchidektomiert, davon wurden 12 Patienten sowohl prostatektomiert als auch orchidektomiert. Außerdem wurde stationär die Östrogentherapie mit Diäthylstilböstroldiphosphat (Honvan) und die Strahlentherapie eingeleitet.

Die Östrogentherapie wird in der Poliklinik in 3-wöchigem Turnus weitergeführt. Die beim Prostatacarcinom im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin verwendeten Östrogene sind:

1. Progynon-Depot 100 mg
   = Östradiolundecylat in öliger Lösung,
   wird in 3-wöchigem Abstand i.m. gegeben.

2. Estradurin
   = Polyöstradiolphosphat
   40 - 80 mg i.m./2 - 4-wöchiger Abstand,
   auch oral applizierbar

3. Estrazyt
   = Estramustinphosphat

4. Honvan
   = Diäthylstilböstroldiphosphat
   wird durch enzymatische Spaltung (Phosphatase)
   im Tumor- und Prostatagewebe in Diäthylstilböstrol
   umgewandelt. Intravenöse Applikation.

Während dieser Prostatacarcinom-Sprechstunde untersuchten wir 120 Patienten in der Zeit von April bis November 1973. Unsere Untersuchungskriterien waren die durch die Östrogen- und Kastrationstherapie aufgetretenen Feminisierungserscheinungen der Haut, nämlich:

1. Das Matratzenphänomen bzw. der Status protrusus cutis (NORNBERGER (59-64))am lateralen Oberschenkel. Dies läßt sich im sog. Kneiftest sichtbar machen. Dabei legt man beide Hände flach auf den lateralen Oberschenkel so auf, daß die beiden Zeigefinger mit den beiden Daumen als Basis ein gleichschenkeliges Dreieck bilden, und übt dann einen leichten konzentrischen Druck aus, der bei weiblicher Struktur die Fettkammern zum Prodrudieren bringt.

2. Häufig tritt eine Gynäkomastie auf. Diese geht meistens trotz prophylaktischer Mammabestrahlung (diese wurde in allen Fällen durchgeführt) mit starken Schmerzen der Mamillen einher. Oft lassen sich diese Schmerzen auch auf mechanische Irritation (Männerkleidung, Hosenträger) zurückführen.

3. Ebenfalls ist eine charakteristische Feminisierung der Behaarung anzutreffen. Die Schambehaarung bleibt streng auf das Inguinaldreieck begrenzt und steigt nicht zum Nabel auf. Bauch und Brust sind häufig kahl. In ausgeprägten Einzelfällen bildete sich der Aspekt eines Mons pubis aus. Weiter ist der Gesichtsbart weich, die Wangenhaut zart gerötet. Schwierig ist die Beurteilung der Axillarbehaarung, da hier die Unterschiede zwischen männlich und weiblich sehr fließend sind. Von einer statistischen Auswertung wurde deswegen abgesehen.

Ein weiteres Kriterium unserer Untersuchung war die Art der Vorbehandlung (Prostatektomie, Orchidektomie, Östrogenapplikation sowie Kombination der einzelnen therapeutischen Maßnahmen) sowie die Dauer der bereits erfolgten Östrogenmedikation. Ebenso wurden Alter und Konstitution (Kachexie, Adipositas) der Patienten registriert.

Von dem vorhandenen Patientengut wählten wir geeignete Beispiele für eine Fotodokumentation aus.

Die fotografischen Arbeiten führte Dr. Käfer, Leiter des Fotolabors der Hautklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, durch.

Bei 2 Patienten entnahmen wir aus dem lateralen Oberschenkelareal Gewebeproben, die histologisch untersucht werden.

Bei einem dieser Patienten wurde ferner von Dr. Hasan, Abteilung für Endokrinpharmakologie (Leiter: Prof. Dr. Neumann) der Fa. SCHERING AG, Berlin, eine radioimmunologische Hormonspiegelmessung durchgeführt.

Eine tabellarische Zusammenfassung der Patientendaten findet sich im Anhang.

3.2. Eigene Untersuchungen bei Frauen mit Mammacarcinom (siehe auch Anhang)

Die Untersuchungen für die vorliegende Arbeit erfolgten hauptsächlich in dem Röntgen- und Strahleninstitut des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr.med. K. Zum Winkel) und in der Abteilung für langfristig Kranke des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin (Chefarzt: Dr.med. K. Tauschwitz).

Von insgesamt 30 Patientinnen mit Zustand nach Ablatio mammae, lag das Durchschnittsalter bei 66 Jahren.

Die Patientinnen erhielten in verschiedenen Abständen eine Amp. Masterid (Drostanolon-Propionat) i.m. appliziert.

Erhebliche Zeitspannen zeigte die Dauer der Therapie zur Zeit der Untersuchung. Sie lag zwischen 1 Monat und 11 Jahren. Gleichzeitig waren die Dosierungen der Medikamente unterschiedlich. Einige Patientinnen erhielten 3 x 1 Amp. Masterid i.m./Woche, andere 1 - 2 x 1 Amp./Woche. Rechnung getragen wurde sowohl dem Zeitpunkt der Ablatio mammae als auch dem Beginn der Steroidbehandlung.

Die Schwerpunkte unserer Untersuchungen beschränken sich auf die durch das Hormon bedingten Veränderungen der Haut, des Unterhautfettgewebes und der Virilisierung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Konstitution der Patientinnen. Bei der Virilisierung nach Testosteronbehandlung wurde besonders auf die Entwicklung der Genitalbehaarung, der Glatzenbildung, des Bartwuchses, einer vergrößerten Klitoris, prätibialer Behaarung und veränderter Stimme geachtet.

Der Kneiftest am Oberschenkel sollte ein mögliches Vorhandensein des Matratzenphänomens beweisen.

Eine 69-jährige Patientin der Hautpoliklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, die 11 Jahre lang mit Testosteron behandelt wurde, zeigte einen vollkommen ausgeprägten Virilismus. Aus der Region ihrer lateralen Oberschenkelhaut wurde ein Streifen Haut bis zur Fascia lata herausgeschnitten und in Paraffin eingebettet. Nach Entparaffinisierung wurde ein 10 - 30 µ dicker Schnitt für die lichtmikroskopische Untersuchung hergestellt.

Die Daten der 30 Patientinnen finden sich im Anhang.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse bei Männern mit Prostatacarcinom

4.1.1. Tabellarische Gesamtübersicht

Patientenzahl	120 Patienten	100 %	Bemerkungen
Durchschnittsalter	70 (34-92) J.		
Honvan	29		stationär i.v.
Progynon-Depot	110		
Estradurin Estrazyt	1 9		auch oral, bei Progynon-Depot-Unverträglichkeit
Prostatektomie	42		
Orchidektomie	47		
Therapiedauer	2 Mon. - 12 J.		
pos. Status protrusus cutis	77	64 %	
neg. Status protrusus cutis	43	36 %	
Kachexie	27	23 %	
Sport etc.	10	8,0 %	
Therapiedauer unter 6 Monate	6	5 %	
Gynäkomastie	104	87 %	
Femininer Behaarungstyp	103	86 %	

Tabelle 3: Gesamtübersicht bei Männern mit Prostatacarcinom

Aus der tabellarischen Gesamtübersicht (Tabelle 3) geht hervor, daß unter therapeutischem Androgenentzug vermehrt Feminisierungszeichen des Haut- und Unterhautfettgewebes auftreten. Um nun Zusammenhänge und Gesetzmäßigkeiten zu verdeutlichen, bedarf es einer genauen Analyse des Gesamtergebnisses. Wir schlüsselten nach den Kriterien Therapiedauer, Therapieform und Patientenalter auf.

a) Einfluß der Therapieform (Orchidektomie, Prostatektomie, Östrogengabe)

In Tabelle 4 sind die Patienten zusammengefaßt, die außer Östrogenen noch mit Orchidektomie (Kastration) therapiert wurden. Dadurch stellte sich eine weitere Senkung des Testosteronspiegels und eine damit verbundene vermehrte Feminisierung ein.

Patientenzahl	35 = 100 %	positiv	negativ
Alter	69,7 J.		
Status protrusus cutis		29 = 82,8 %	6 = 17,2 %
weibl. Genitalbehaarung		28 = 80 %	7 = 20 %
Gynäkomastie		32 = 91,4 %	3 = 8,6 %

Tabelle 4: Patienten, die mit Progynon-Depot und Orchidektomie behandelt wurden

Im Vergleich zum Gesamtergebnis (Tabelle 3) fällt ein Ansteigen eines positiven Status protrusus cutis sowie eine vermehrt auftretende Gynäkomastie auf.

Eine ähnlich vermehrte Feminisierung gegenüber dem Gesamtergebnis ist aus Tabelle 5 erkennbar, welche die Patienten mit Östrogenmedikation und Prostatektomie umfaßt. In der Prostata wird wahrscheinlich wie beim Tier aus Testosteron ein wesentlich wirksameres Produkt gebildet (Dihydrotestosteron). Der Prostatektomie kommt deshalb anscheinend ein erheblicher Kastrationseffekt zu. Dies geht aus Tabelle 2 hervor.

Patientenzahl	30 = 100 %	positiv	negativ
Alter	74,6 J.		
Status protrusus cutis		24 = 80 %	6 = 20 %
weibl. Genitalbehaarung		29 = 97 %	1 = 3 %
Gynäkomastie		29 = 97 %	1 = 3 %

Tabelle 5: Patienten, die mit Progynon-Depot und Prostatektomie behandelt wurden

Tabelle 6 faßt die wenigen Patienten zusammen, die neben der Östrogenmedikation sowohl prostatektomiert als auch orchidektomiert wurden. Gegenüber den Tabellen 4 und 5 ist keine wesentliche Veränderung im Sinne einer vermehrten Virilisierung erkennbar.

Patientenzahl	12 = 100 %	positiv	negativ
Alter	68,8 J.		
Status protrusus cutis		9 = 75 %	3 = 25 %
weibl. Genitalbehaarung		10 = 83,4 %	2 = 16,6 %
Gynäkomastie		12 = 100 %	0 = 0 %

Tabelle 6: Patienten mit Progynon-Depot-Therapie, Prostatektomie und Orchidektomie

Die Annahme, daß durch operative Kastration (Orchidektomie, Prostatektomie) zusätzlich zur hormonellen Kastration (Östrogenmedikation), der Testosteronspiegel weiter gesenkt wird und dadurch vermehrt Feminisierungsmerkmale auftreten, wird bestätigt, wenn man die Patienten der Tabellen 4, 5 und 6 in eine Tabelle 7 zusammenfaßt und sie mit den Patienten, die lediglich mit Hormonen therapiert wurden (Tabelle 8), vergleicht.

Patientenzahl	77 = 100 %	positiv	negativ
Status protrusus cutis		62 = 80,5 %	15 = 19,5 %
weibl. Genitalbehaarung		67 = 87,01 %	10 = 12,99 %
Gynäkomastie		73 = 94,8 %	4 = 5,2 %

Tabelle 7: Patienten der Tabellen 4, 5 und 6: hormonelle (Östrogen) und operative (Orchidektomie, Prostatektomie) Kastration

Patientenzahl	43 = 100 %	positiv	negativ
Status protrusus cutis		15 = 34,88 %	28 = 65,12 %
weibl. Genitalbehaarung		36 = 83,7 %	7 = 16,3 %
Gynäkomastie		31 = 72,09 %	12 = 27,91 %

Tabelle 8: Patienten, die nur mit Östrogenen behandelt wurden

Es fällt auf, daß besonders ein positiver Status protrusus cutis bei den Patienten der Tabelle 7 in erheblich höherem Maße auftritt als bei den Patienten der Tabelle 8.

b) Einfluß der Therapie-Dauer

Das untersuchte Patientengut war von einem Jahr bis zu zwölf Jahren in Behandlung.

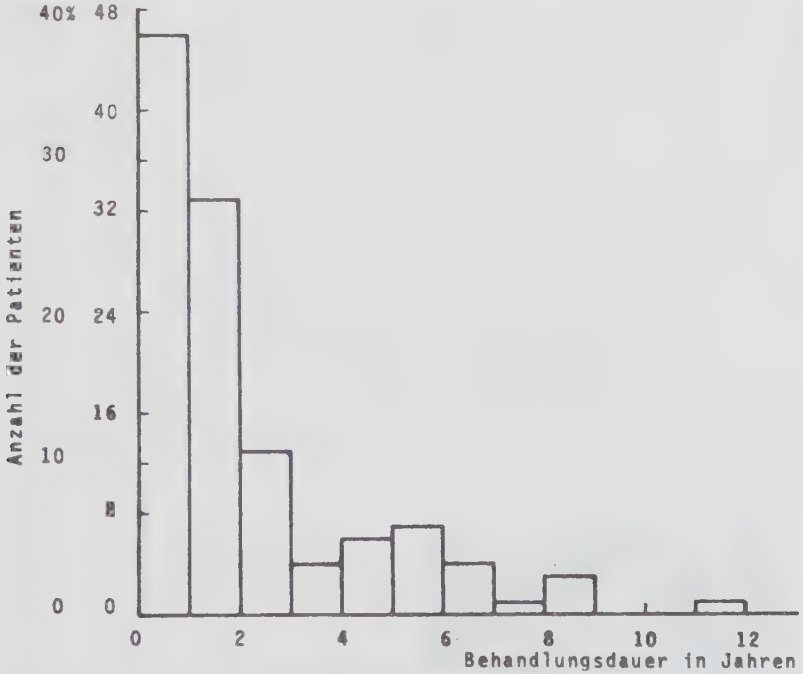

Abb. 2: Graphische Darstellung der Behandlungsdauer

Die Patientenzahl wird mit steigender Therapiedauer immer geringer. Dies ist verständlich, denn das Prostatacarcinom tritt ja meist erst in höherem Alter auf, so daß eine hohe Absterberate natürlich ist. Aus der Graphik sieht man, daß keine Patienten mit 10- oder 11-jähriger Therapiedauer vorhanden sind. Die hohen positiven Werte in den langen Behandlungsdauern (12, 9, 8 Jahre) sind durch relativ wenig Patienten bestimmt und folglich schwer zu bewerten.

4.1.2. Status protrusus cutis

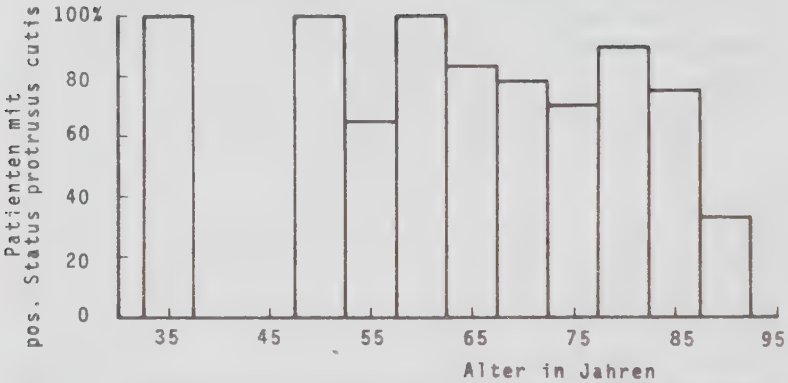

Abb. 3: Auftreten eines positiven Status protrusus cutis (positives "Matratzenphänomen") in Abhängigkeit vom Alter bei Männern mit Prostatacarcinom

In den höheren Altersstufen zeigt sich ein deutlicher Rückgang des positiven Status protrusus cutis, was durch die vermehrt auftretende Kachexie bedingt ist.

Abb. 4:

Patient Nr. 105, Helmut, Th., 65 Jahre, seit 3 Jahren Östrogentherapie bei Zustand nach Orchidektomie wegen Prostatacarcinom
Status protrusus cutis +
("Kneiftest")

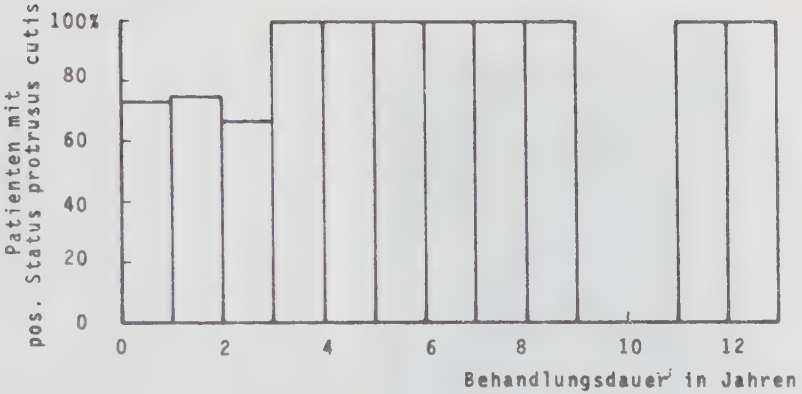

Abb. 5: Status protrusus cutis

In Abb. 5 ist die Gruppe der prostatektomierten Patienten dargestellt. Dabei wird nach länger als 3 Jahren Behandlungsdauer immer ein positiver Status protrusus cutis angetroffen.

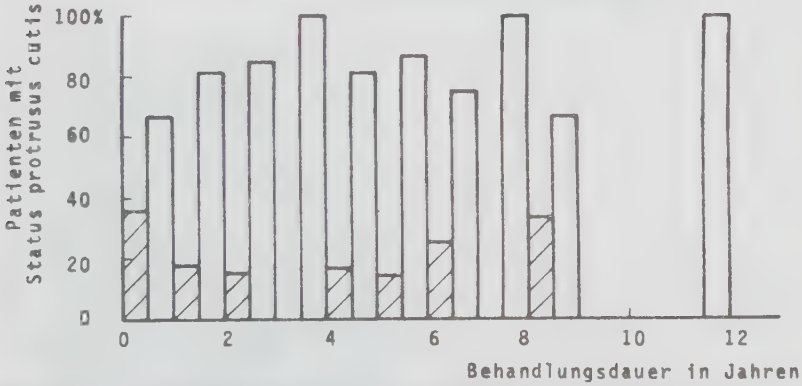

Abb. 6: Status protrusus cutis in Abhängigkeit zur Therapiedauer

Deutlich erkennbar ist ein regelmäßiger Anstieg des positiven Status protrusus cutis während der ersten 4 Behandlungsjahre (schraffiert = negativ, weiß = positiv).

4.1.3. Genitalbehaarung

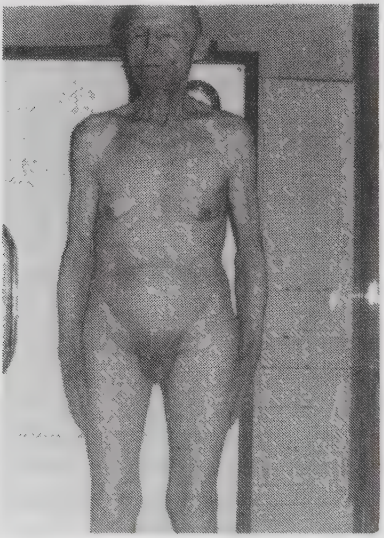

Abb. 7:

Patient Nr. 41, Emil, H., 91 Jahre, seit 3 Jahren Östrogentherapie wegen Prostatacarcinom;
Weiblicher Behaarungstyp;
Gynäkomastie bei Kachexie

Abb. 8: Auftreten einer weiblichen Genitalbehaarung in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer

Aus der Abb. 8 ist zu erkennen, daß der Faktor Kachexie keine vermindernde Wirkung ausübt.

4.1.4. Gynäkomastie

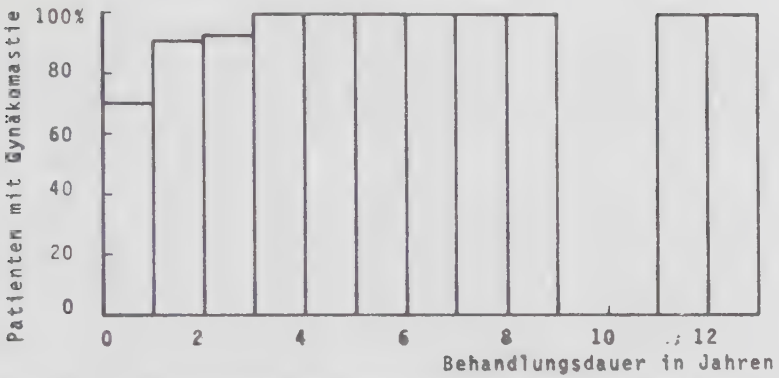

Abb. 9: Das Auftreten einer Gynäkomastie in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer

Dabei zeigt sich, daß dieses Phänomen auch bei alten kachektischen Männern regelmäßig angetroffen wird (im Gegensatz zum Status protrusus cutis).

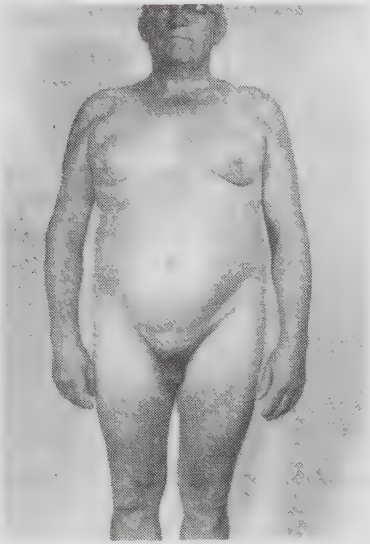

Abb. 10:

Patient Nr. 4, Karl, B., 65 Jahre, seit 2 Jahren Östrogentherapie bei Z.n. Orchidektomie wegen Prostatacarcinom; ausgeprägte Gynäkomastie; ferner weiblicher Genitalbehaarungstyp erkennbar

4.1.5. Altersabhängigkeit

Ein weiterer Faktor, der sicher wesentlich auf das Ergebnis einwirkt, ist das Alter der Patienten. Schließlich sind beim normalen Mann Erscheinungen wie Gynäkomastie und eine Reduzierung der Behaarung auf Grund der normalen Hodeninvolution keine ganz ungewöhnlichen Erscheinungen. Andererseits spielen auch körperliche Konstitution sowie der allgemeine Kräftezustand eine wichtige Rolle. So waren gerade die kachektischen Patienten, bei denen sich die gesuchten Phänomene, insbesondere das Matratzenphänomen (Status protrusus cutis), nicht bilden konnten, meist schon älter. Ein anderer Teil dieser älteren, aber nicht kachektischen Patienten, zeigte, durch eingeschränkte Bewegung und Vitalität bedingt, diese Phänomene besonders stark. Der Einfluß von Sport, Bewegung und Aktivität auf die Ausbildung dieser Phänomene fiel bei einigen Patienten stark auf. Das Matratzenphänomen war bei diesen Männern nicht oder kaum auslösbar. Da aber dieser Faktor von uns nicht objektivierbar war, müssen wir uns auf diesen Hinweis beschränken.

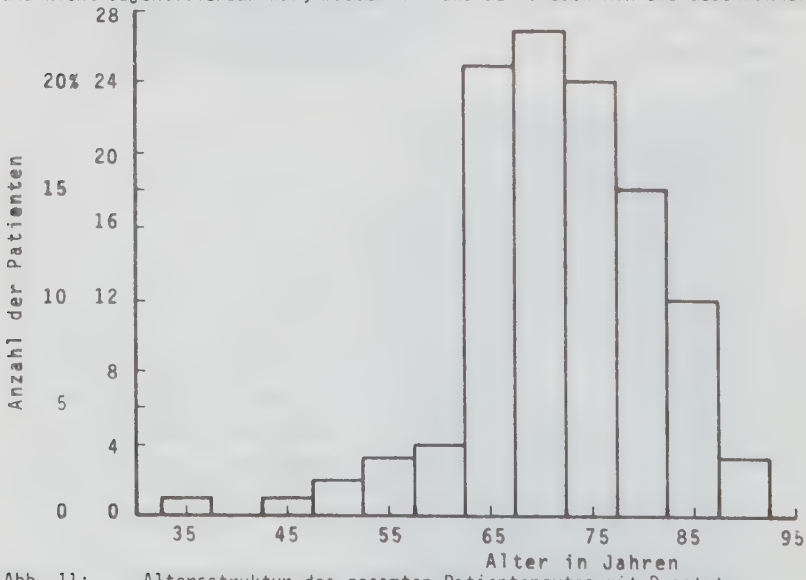

Abb. 11: Altersstruktur des gesamten Patientengutes mit Prostatacarcinom

4.1.6. Radioimmunologische Hormonspiegelbestimmung

Von dem Patienten Th., Helmut (Nr. 105), 65 Jahre, 3 Jahre Behandlungsdauer, Orchidektomie, 29 g Honvan i.v., 100 mg Progynon-Depot/3-wöchentlich, nach 7 Monaten auf Estracyt 600 mg/die umgestellt, wurde eine radioimmunologische Hormonspiegelbestimmung durchgeführt. Sie ergab einen Wert von 1625 pg/ml Serum Testosteron.

4.1.7. Histologische Untersuchung (sog. "dicke Schnitte")

4.1.7.1. Methodik

Bei 2 Patienten, die seit Jahren wegen Prostatacarcinom unter hochdosierter Östrogentherapie standen und bei denen das Matratzenphänomen deutlich ausgeprägt war, sowie bei einer Kontrollperson erfolgte in der lateralen Oberschenkelhaut in Lokalanästhesie eine ca. 5 x 2 cm große, tiefe Probeexzision bis zur Facie. Fixierung in 4 % Formalinlösung. Weitere Bearbeitung des Materials durch Herrn Prof. Dr. G. Müller, Anatomisches Institut der Universität Mainz:

Ca. 1 mm dicke, großflächige Hautscheiben wurden in Methylbenzoat aufgehellt, anschließend im polarisierten Licht betrachtet und fotografiert.

4.1.7.2. Kontrollperson ohne Östrogentherapie

42-jähriger Mann ohne Östrogentherapie und ohne Androgenmangel; Status protrusus cutis nicht auslösbar.

Histologischer Befund: Die obere Subcutis besteht aus scherengitterartig überkreuzenden Bindegewebssepten, die schräg in das Corium einstrahlen. Dazwischen kleine polygonale Fettkammern.

Beurteilung: Typisch männlich strukturierte Subcutis (siehe Abb. 12).

Abb. 12

4.1.7.3. Patient Nr. 105

Th., Helmut, 65 Jahre; seit 3 Jahren Östrogentherapie wegen Postatacarcinom. Status protrusus cutis: +

Histologischer Befund: Im Bereich der Subcutis sind die beiden intrasubcutanen bindegewebigen Grenzschichten zu erkennen. Die oberste Subcutisschicht ist ca. 6 mm breit und gekammert. Die Bindegewebssepten strahlen vorwiegend radiär in das Corium ein.

Beurteilung: Typisch weiblich strukturierte, obere Subcutisschicht (siehe Abb. 13).

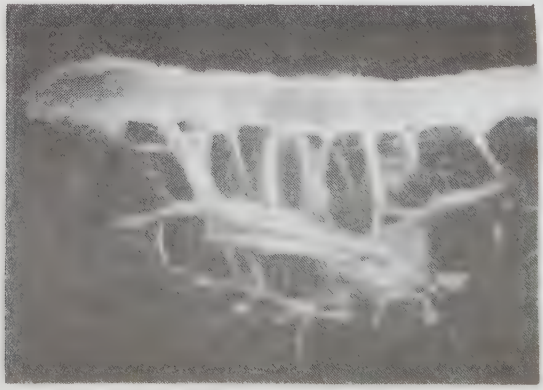

Abb. 13

4.2. Ergebnisse bei Frauen mit Mammacarcinom

4.2.1. Tabellarische Gesamtübersicht

Patientenzahl	30
Durchschnittsalter	65,9 Jahre (Min. = 64 J.; Max. = 87 J.)
Behandlungsart	Ablatio mammae
positiver Status protrusus cutis	24 (= 80 %)
negativer Status protrusus cutis	6 (= 20 %), davon 5 kachektisch
ausgeprägter Bartwuchs	28 (= 93,3 %)
vermehrte prätibiale Behaarung	12 (= 40 %)
tiefe Stimme	9 (= 30 %)
Genitalbehaarungstyp	29 (= 96,6 %) weiblich 1 (= 3,3 %) männlich
Klitorishypertrophie	1 (= 3,3 %)
Glatzenbildung	2 (= 6,6 %)

Tabelle 9: Gesamtübersicht bei Frauen mit Mammacarcinom

4.2.2. Status protrusus cutis ("Kneiftest")

Von den n = 30 untersuchten Patientinnen zeigten 24 beim "Kneiftest" einen typisch weiblichen Status protrusus cutis, 6 einen negativen. Unter den zuletzt genannten Frauen befanden sich 5 kachektische und eine 69-jährige Frau, die 11 Jahre lang mit Testosteron behandelt worden war. Es ist uns nicht gelungen, eine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Ablatio mammae und der Kachexie herzustellen. Bei 3 kachektischen Patientinnen lag die Ablatio mammae 6 Jahre und bei den anderen beiden zwischen 10 und

13 Jahren zurück. Bei einigen anderen Patientinnen war die Operation 6 bis 16 Jahre vor Einsetzen der Hormontherapie erfolgt, und sie zeigten keine kachektische Konstitution.

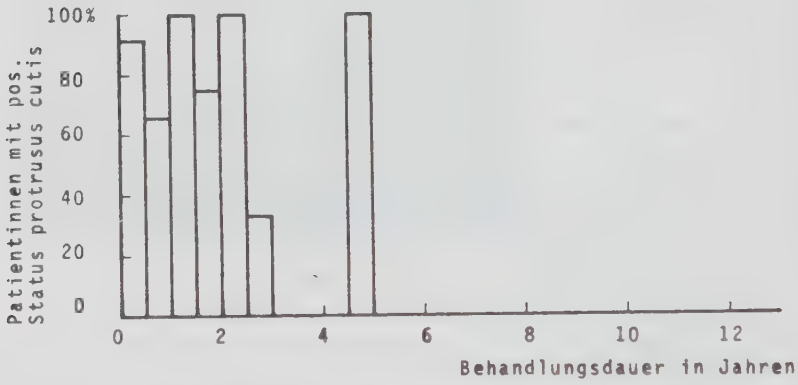

Abb. 14: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit positivem Status protrusus cutis

Abb. 15:

F., Irmgard, 69 Jahre, seit 11 Jahren hochdosierte Testosteronbehandlung wegen Mammacarcinom; beim "Kneiftest" kein typischer weiblicher Status protrusus cutis (+-)

4.2.3. Virilisierung

Die Virilisierung der mit Masterid (Drostanolon-Propionat) behandelten Patientinnen hängt weitgehend von der Dauer der Behandlung ab. So wiesen 29 (= 96,6 %) der untersuchten Frauen einen weiblichen Genitalbehaarungstyp, 28 (= 93,3 %) Bartwuchs, 12 (= 40 %) vermehrte prätibiale Behaarung, 2 (= 6,6 %) Glatzenbildung und 9 (= 30 %) eine tiefe Stimme auf.

Nur die 69-jährige Patientin zeigte nach 11-jähriger Behandlungsdauer mit Depot-Testoviron eine typisch männliche Genitalbehaarung, die sich bis zum Bauchnabel erstreckte, eine vergrößerte Klitoris, sowie alle anderen Merkmale der Virilisierung.

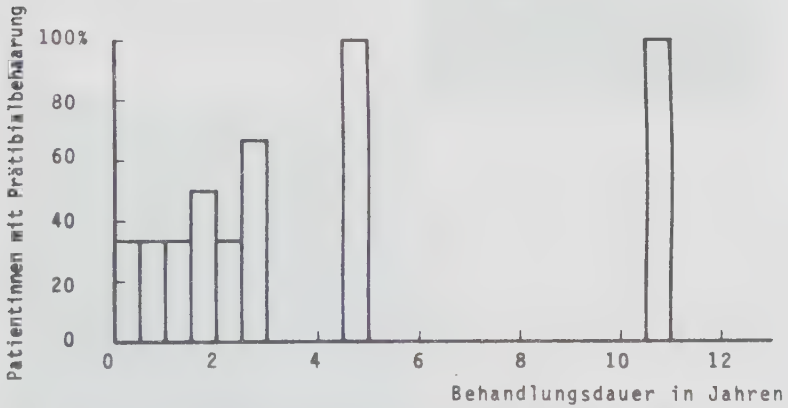

Abb. 16: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit vermehrter prätibialer Behaarung unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer

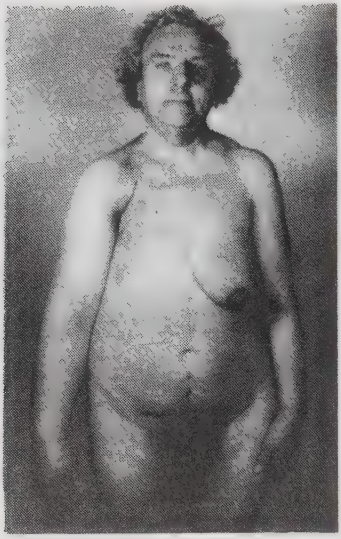

Abb. 17:

F., Irmgard, 69 Jahre, Zustand nach Ablatio mammae rechts 1961 wegen Mammacarcinom; 11 Jahre hochdosierte Testosterontherapie; Glatzenbildung und männlicher Genitalbehaarungstyp

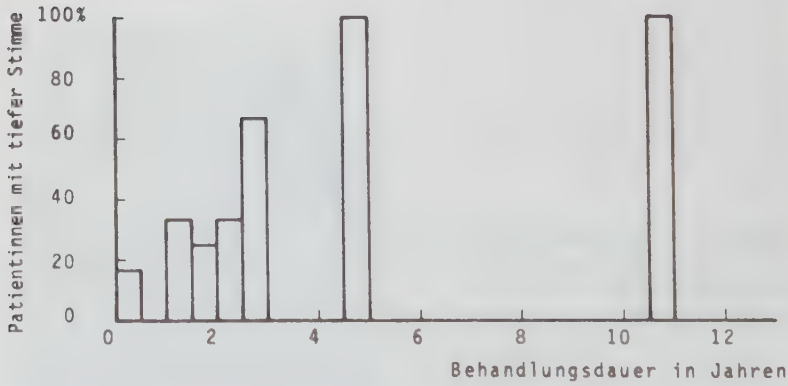

Abb. 18: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit tiefer Stimme unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer

4.2.4. Histologische Untersuchung (sog. "dicke Schnitte")

4.2.4.1. Methodik

siehe 4.1.6.1.

4.2.4.2. Kontrollperson ohne Androgentherapie

81-jährige Frau ohne Androgenbehandlung. Status protrusus cutis + .

Histologischer Befund: Die obere Subcutis der lateralen Oberschenkelhaut besteht aus großen stehenden Fettkammern und Papillae adiposa, die in das Corium hineinragen. Die radiär verlaufenden und in das Corium einstrahlenden Bindegewebssepten sind dünn.

Beurteilung: Typisch weiblich strukturierte Subcutis (siehe Abb. 19).

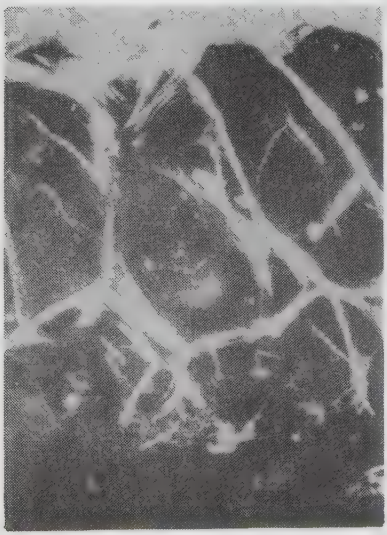

Abb. 19

4.2.4.3. Patientin Nr. 30

F., Irmgard, 69 Jahre, seit 11 Jahren hochdosierte Testosteronbehandlung wegen Mammacarcinom. Status protrusus cutis (+-).

Histologischer Befund: Die obere Subcutis ist hauptsächlich weiblich strukturiert mit relativ kleinen stehenden Fettkammern. Die Bindegewebssepten verlaufen vorwiegend radiär, sind jedoch deutlich verdickt (ähnlich den Septen der männlichen Subcutis).

Beurteilung: Noch weiblich strukturierte Subcutis mit deutlich verdickten Bindegewebssepten (Testosteroneffekt, siehe Abb. 20).

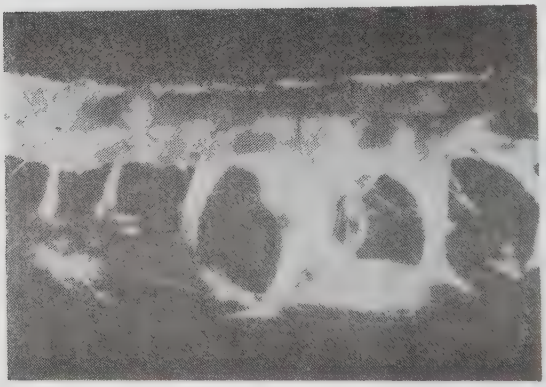

Abb. 20

4.2.5. Altersabhängigkeit

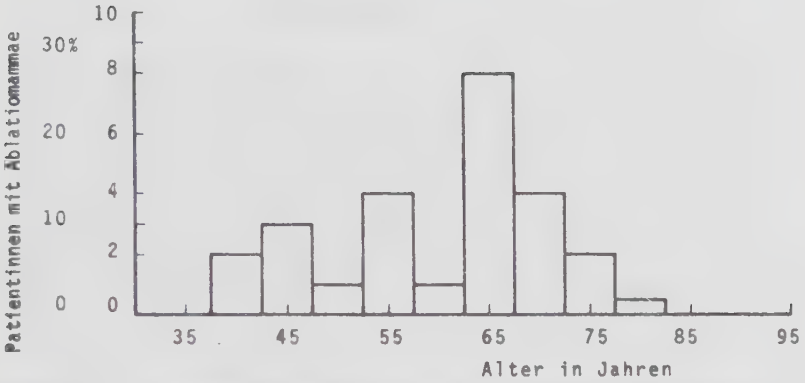

Abb. 21: Altersverteilung der Patientinnen zum Zeitpunkt des diagnostisch gesicherten Mammacarcinoms

Eine Häufung der Erkrankung tritt im Alter von 55 - 70 Jahren auf. Die Mammacarcinome wurden bei unseren Patientinnen zwischen dem 41. - 78. Lebensjahr diagnostiziert.

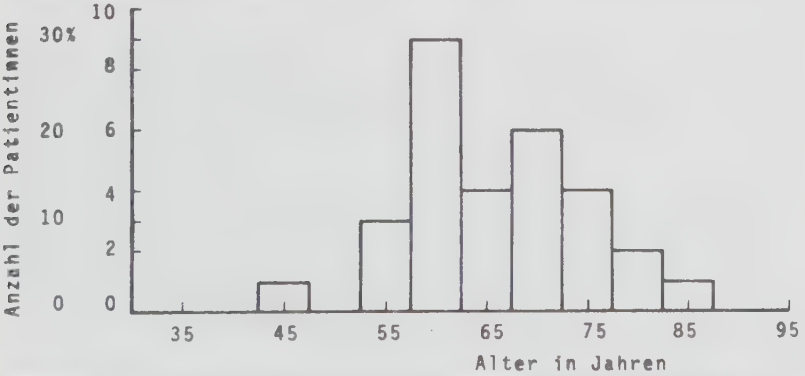

Abb. 22: Altersverteilung der Patientinnen, die wegen Knochenmetastasen mit Androgenen behandelt wurden

Aus der Darstellung geht hervor, daß eine Häufung der Knochenmetastasen zwischen dem 60. - 70. Lebensjahr auftritt.

5. Diskussion

5.1. Diskussion bei Männern mit Prostatacarcinom

Zu Beginn unserer Untersuchungen stellte sich die Frage, ob Männer, die ein Prostatacarcinom bekommen, auch schon zu solchen Hautstrukturveränderungen prädestiniert sind. Eine diesbezügliche Voruntersuchung müßte alle Männer zwischen 40 - 50 Jahren erfassen. Von denen kann dann nach statistischen Aussagen erwartet werden, daß etwa 25 % ein Prostatacarcinom bekommen. Eine derartige Voruntersuchung wäre äußerst aufwendig, würde sich über viele Jahre hinziehen und war bei den uns gegebenen Verhältnissen unmöglich.

Bei der Ätiologie und Pathogenese des Prostatacarcinoms ist auch kein hormoneller oder molekularbiologischer Vorgang bekannt, der eine feminisierende Wirkung auf Haut und Fettgewebe hat. Zudem treten die von uns untersuchten Feminisierungserscheinungen nicht bei der Genese des Carcinoms, sondern erst bei dessen Therapie durch Androgenentzug auf. Eine Prädestination der Prostatacarcinom-Patienten für die untersuchten Hautveränderungen ist also mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Leider ist es uns nicht gelungen, von einem Patienten zwei Gewebsproben - eine vor Kastrationstherapie, eine nach Kastrationstherapie - zu entnehmen. Dies scheiterte vor allem an technischen Schwierigkeiten. Außerdem fehlte uns dafür auch die nötige Einverständniserklärung eines Patienten, denn dabei wird ein etwa 10 cbcm großes Gewebsstück aus dem lateralen Oberschenkel excidiert. Unsere beiden Gewebsproben wurden jeweils nach erfolgter Therapie entnommen. Außerdem scheinen die Gewebsproben vor der Antiandrogentherapie zu vernachlässigen zu sein, denn aus dem obigen Absatz ist eine Feminisierung des Unterhautfettgewebes vor der Therapie mit höchster Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Ein weiteres Problem unserer Arbeit war die Subjektivität einiger Untersuchungsmethoden. So wird das Matratzenphänomen nur durch einen speziellen Griff ("Kneiftest") sichtbar und ist dann noch dem Urteilsvermögen

des jeweiligen Untersuchers unterworfen. Wir versuchten, dieses Phänomen an einigen stellvertretenden Patienten durch eine besondere Fototechnik mit seitlich einfallendem Licht darzustellen. Zudem entnahmen wir die bereits erwähnten Gewebsproben, die histologisch untersucht wurden. Damit läßt sich dennoch die von uns gewünschte Objektivität für das gesamte Patientengut nicht erreichen, so daß ein Diagnostikfehler nicht sicher ausschließbar ist. Ebenso war es mit der Beurteilung von Genitalbehaarung und Bartwuchs. Hierbei fiel auf, daß auch die Patienten, nach früherer Behaarung befragt, erstaunlich unpräzise und oft ausweichende Angaben machten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die Entscheidung, ob eine männliche oder weibliche Behaarung vorliegt, meistens einfach und zweifelfrei. Auch ein vermehrter oder veränderter Fettansatz wurde von der Großzahl der Patienten nicht registriert.

Ein Aspekt, der nicht in unserer Arbeit erscheint, wäre die Frage, inwieweit die Sexualfunktion nach hormoneller bzw.operativer Kastration erhalten bleibt. Aus verschiedenen Gründen verzichteten wir auf eine Klärung dieser Frage.

Bei unserem Patientengut handelt es sich um überwiegend ältere Männer (Durchschnittsalter 70 Jahre). Wie stark bei diesen nicht voruntersuchten Männern vor der Kastrationstherapie die Sexualfunktion noch vorhanden war, würde von der Subjektivität der Antworten der Patienten bestimmt werden. Ebenso würde die Frage nach der derzeitigen, posttherapeutischen Sexualfunktion von den subjektiven Angaben der Patienten abhängen. Einige Patienten, die von uns diesbezüglich befragt wurden, wollten auch darauf keine Antwort geben, oder sie wichen aus. Auch ist zu bedenken, daß man immer einen "Krebspatienten" vor sich hat. (Die 120 Patienten in der urologischen Poliklinik des Klinikums Charlottenburg waren alle über ihre Krankheit aufgeklärt.) Auch wenn diese Patienten psychologisch optimal betreut werden und keine Sterbeangst haben, wirkt sich dennoch das Wissen um die eigene Krebskrankheit auf die Psyche des Patienten alterierend aus. Inwieweit dieses Moment die Sexualfunktion beeinflußt und inwieweit dies durch Androgenentzug geschieht, ist schwerlich zu beurteilen. ELLIS und GRAYHACK geben an, daß etwa 40 % kastrierter Patienten ihre Sexualfunktion

behalten. Aus den genannten Gründen sahen wir von einer eigenen Überprüfung dieser Zahl ab.

Wie bei der Sexualfunktion war auch bei den übrigen Untersuchungskriterien das Alter der Patienten ein einschränkender Faktor. Sicher hatten eine Reihe unserer Patienten ohnehin schon eine fortgeschrittene Hodeninvolution und daher ihren Androgenentzug, so daß die Frage nach der Ursache für die Feminisierungszeichen im Einzelfall hätte schwierig sein können. Aber vergleicht man die Testosteronnormalwerte alter Männer mit denen unseres Patienten Th., Helmut (1625 pg/ml Serum Testosteron), so ist dieser Wert doch noch deutlich niedriger. Auch wenn man bei alten "normalen" Männern auf eine Gynäkomastie treffen kann, geschieht dies bei weitem nicht in der Häufung wie bei unserem Krankengut. Natürlich wirken sich auch Faktoren wie Nahrung, Eßgewohnheiten, körperliche Aktivität und andere Lebensgewohnheiten (Rauchen, Trinken) auf unsere Untersuchungskriterien aus. Ursprünglich war auch eine Registrierung dieser Faktoren geplant. Wegen der sehr unbefriedigenden Objektivität, zu deren Ausschaltung ein immenser Aufwand nötig wäre, kamen wir von diesem Vorhaben ab. Unübersehbar war aber, daß körperliche Aktivität das Entstehen eines Matratzenphänomens verlangsamt und einschränkt, in Einzelfällen sogar verhindert (bisher?). Keinen Einfluß hat sie natürlich auf die Behaarungsveränderung. Auch die Ausbildung einer Gynäkomastie wird nicht verhindert, aber durch das verringerte Fettgewebe in der Größe beeinflußt.

Bei unseren Untersuchungskriterien (Matratzenphänomen, Gynäkomastie und weibliche Genitalbehaarung) könnte man vielleicht ein Auftreten bei 100 % der Patienten erwarten. Dies ist aber auf Grund von zu kurzer Behandlungsdauer und Kachexie nicht der Fall. Auch andere schon erwähnte Gründe bieten hierfür eine Erklärung.

Da die untersuchten Phänomene für den Patienten nur kosmetisch störend sind, ergibt sich daraus für die quoad vitam bedeutsame Carcinomtherapie durch Androgenentzug natürlich keine Konsequenz.

5.2. Diskussion bei Frauen mit Mammacarcinom

Es ist schwierig, bei der geringen Anzahl der Patientinnen eine allgemeine Aussagekraft über die Wirkung der Androgene in der Therapie des Mammacarcinoms zu formulieren. Da trotz einer Ablatio mammae und anschließender Strahlentherapie die Androgenbehandlung sehr spät einsetzt, ist auf Grund des bei dieser Krankheit ohnehin progredienten Verlaufs, resp. Überlebenschance, eine Androgenbehandlung sehr schwierig zu beurteilen. Die meisten Patientinnen sterben zu einem Zeitpunkt, wo der Erfolg oder Mißerfolg einer Androgenbehandlung noch nicht richtig abzuschätzen ist. Hinsichtlich des Matratzenphänomens muß diskutiert werden, ob die Bildung des Status protrusus cutis nicht auch von der Beschaffenheit des Unterhautgewebes bei adipösen bzw. fettarmen Individuen abhängig ist. Zweifellos zeichnet sich im weiblichen Oberschenkelgewebe umso weniger ein Matratzenphänomen ab, je geringer Fett abgelagert wird. Da bei den kachektischen Patientinnen die Fettpolster fehlten, kam es bei dem Kneiftest nicht zu einer Kompression und Vorwölbung der oberen Fettkammersysteme.

Ferner muß man beachten, daß nach langjähriger Androgenbehandlung zwar eine komplette Virilisierung auftrat, jedoch - was das Matratzenphänomen betrifft - der Kneiftest ein atypisches Ergebnis brachte, indem der Status protrusus cutis kaum auslösbar war.

Wird es möglicherweise von der Dauer einer Androgenbehandlung abhängen, ob der typisch weibliche Status protrusus cutis erst nach Jahren im Kneiftest nicht mehr auslösbar ist bzw. sich zurückbildet?

Vielleicht ist der Androgen-Effekt auf die Haut bei einer so spät einsetzenden Hormontherapie sehr gering oder gar nicht vorhanden, weil die Wirkung der Androgene auf die Haut in den ersten fetalen Monaten am ausgeprägtesten ist, im Erwachsenenalter aber wahrscheinlich nicht mehr ausreichend auf androgene Reize reagiert. Der proliferierende Effekt der Androgene auf das Mesenchym (Fibroblastentätigkeit) spielt wahrscheinlich nur in den ersten Fetalmonaten eine große Rolle, während im Erwachsenenalter diese Wirkung nicht mehr vorhanden zu sein scheint.

Was die sekundären Geschlechtsmerkmale betrifft, erzeugen die Androgene eine nicht ganz einheitliche Wirkung. Einerseits trat ein Bartwuchs in 93 % unserer untersuchten Fälle auf, also ein typisches maskulines Merkmal, andererseits blieb bei 97 % der Genitalbehaarungstyp typisch weiblich.

Setzt man diese Zahlen in Relation zu der Behandlungsdauer der jeweiligen Patientinnen, so muß man erkennen, daß die verschiedenen Merkmale wie Bartwuchs, prätibiale Behaarung, tiefe Stimme und männlicher Genitalbehaarungstyp auf Androgenreize in geordneter Reihenfolge reagieren. Nur in einem geringen Prozentsatz nach jahrelanger Behandlung mit männlichen Sexualhormonen findet man eine Klitorishypertrophie sowie Glatzenbildung. Auch pathogenetische Faktoren scheinen eine große Rolle bei dem Problem der Virilisierung zu spielen.

Aus unseren Ergebnissen ist zu entnehmen, daß manche Frauen schon nach einmonatiger Androgenbehandlung, andere Frauen aber erst nach mehrmonatiger Behandlungszeit einen verstärkten Bartwuchs aufwiesen. Dies spricht eindeutig entweder für eine genetische Disposition hinsichtlich des Behaarungstyps, andererseits für eine relative Unempfindlichkeit gegenüber Androgenen, was sich aber nicht auf die gesamte Wirkungsbreite des Steroids auf den Körper bezieht.

Einige Frauen gaben eine rein subjektive und von uns nicht objektivierbare Stimmveränderung an. Wir mußten uns diesbezüglich auf die Aussage der einzelnen Patientin verlassen, da wir die Patientinnen erst nach mehrwöchiger bzw. mehrjähriger Behandlung mit Androgenen untersuchen konnten. Es ist also nicht eindeutig zu sagen, ob sich bei diesen Patientinnen tatsächlich ein Stimmwechsel vollzogen hat. Außerdem fehlten uns Parameter derart, die es uns ermöglicht hätten, eine eindeutige Aussage über den Beginn der Stimmenveränderung bzgl. der Dauer der Androgentherapie machen zu können.

6. Zusammenfassung

Aufgabe der Dissertation war es, bei Männern mit Prostatacarcinom und bei Frauen mit Mammacarcinom die Wirkungen einer gegengeschlechtlichen Hormontherapie zu beobachten. Dies erfolgte unter besonderer Berücksichtigung des sog. Matratzenphänomens (Status protrusus cutis), welches früher bei Frauen als das Kardinalsymptom der sog. Panniculose (Zellulitis) angesehen wurde.

In dem Literaturkapitel werden eingehend die neuesten Erkenntnisse über die Hautstruktur behandelt. Daraus geht hervor, daß die sog. Panniculose keine Erkrankung darstellt, sondern auf die Binnenstruktur der weiblichen Oberschenkelhaut zurückzuführen ist. Anschließend werden die verschiedenen Wirkungen der Androgene und Östrogene auf die Haut und die Prinzipien der gegengeschlechtlichen Hormontherapien beim Prostatacarcinom und beim Mammacarcinom erläutert.

120 Männer, die wegen eines Prostatacarcinoms mit Östrogenen und z.T. mit Prostatektomie bzw. Orchidektomie behandelt wurden, sind untersucht worden. Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

77 Männer (= 64 %) wiesen einen positiven Status protrusus cutis auf.
104 Männer (= 87 %) hatten eine Gynäkomastie bekommen.
103 Männer (= 86 %) zeigten einen femininen Behaarungstyp.

Dabei zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang mit der Therapieform. Bei zusätzlicher Prostatektomie und Orchidektomie konnte eine vermehrte Feminisierung festgestellt werden. Mit zunehmendem Alter und Behandlungsdauer war ebenfalls ein verstärktes Auftreten des Matratzenphänomens festzustellen. Bei kachektischen Männern war das Matratzenphänomen mangels Fettsubstanz nicht so sehr ausgeprägt.

Auch in unseren histologischen und radioimmunologischen Untersuchungen konnten wir eine Feminisierung der Patienten nachweisen.

Die vorausgegangenen Untersuchungen beziehen sich auf eine Patientengruppe von 30 Frauen im Durchschnittsalter von 66 Jahren mit Zustand nach Ablatio mammae und nach Masterid-Therapie (Drostanolon-Propionat) über einen Zeitraum von 1 Monat bis zu 11 Jahren. Dabei konnten die folgenden Ergebnisse gewonnen werden.:

positiver Status protrusus cutis:	24 Patientinnen	(= 80 %)
negativer Status protrusus cutis:	6 Patientinnen	(= 20 %)
	davon 5 kachektisch	
ausgeprägter Bartwuchs :	28 Patientinnen	(= 93,3 %)
männlicher Genitalbehaarungstyp :	1 Patientin	(= 3,3 %)
weiblicher Genitalbehaarungstyp :	29 Patientinnen	(= 96,6 %)
tiefe Stimme .:	9 Patientinnen	(= 30 %)
Klitorishypertrophie :	1 Patientin	(= 3,3 %)
Glatzenbildung :	2 Patientinnen	(= 6,6 %)
vermehrte prätibiale Behaarung :	12 Patientinnen	(= 40 %)

Aus diesen Untersuchungen geht folgendes hervor:

Unter gegengeschlechtlicher Hormontherapie kommt es beim Mann zu einer deutlichen Feminisierung mit Auftreten des sog. Matratzenphänomens. Dies konnte auch histologisch gesichert werden. Aus der radioimmunologischen Untersuchung geht hervor, daß es auf den Androgenmangel zurückzuführen ist.

Demgegenüber kommt es bei der Frau unter der Therapie mit Masterid (Drostanolon-Propionat) nicht zu einem Verschwinden des sog. Matratzenphänomens. Es treten zwar typische Virilisierungserscheinungen auf (Bartwuchs, tiefere männliche Stimme, männliche Genitalbehaarung), jedoch ist das Matratzenphänomen, welches als geschlechtstypisches Merkmal der weiblichen Oberschenkelhaut anzusehen ist, immer noch auslösbar. Ob es vermindert auslösbar ist, läßt sich jedoch nicht sicher beurteilen, da die Patientinnen nicht vor der Therapie mit Masterid (Drostanolon-Propionat) untersucht werden konnten.

7. Literaturverzeichnis

1. ABRAMOVICH, D.R. and ROWE, P.:
Fetal plasma testosterone levels at mid-pregnancy and at term: relationship to fetal sex.
J. Endocr. 56 (1973) 621-622

2. ADLERCREUTZ, H., LUUKAINEN, T.:
Biochemical and clinical aspects of enterohepatic circulation of oestrogens.
Acta endocr. Suppl.124 (1967) 101

3. ADLERCREUTZ, H.:
Review: Oestrogen metabolism in liver disease.
J. Endocr. 46 (1970) 129

4. ADLERCREUTZ, H., LUUKAINEN, T.:
Studies on oestrogen metabolism in the adult human organism in vivo.
Adv. Biosci. 3 (1969) 53, Pergamon Press, Vieweg

5. AYD, F.J. jr.:
Thorazine and serpasil treatment of private neuropsychiatric patients.
Am. J. Psychiat. 113 (1956) 16

6. BAIRD, D.T., GALBRAITH, A., FRASER, Ils., NEWSAM, J.E.:
The concentration of oestrone and oestradiol-17β in spermatic venous blood in man.
J. Endocr. 57 (1973) 285

7. BAIRD, D.T., UNO, A., MELBY, J.C.:
Adrenal secretion of androgens and oestrogens.
J. Endocr. 45 (1969) 135

8. BAIRD, D.T., HORTON, R., LONGCOPE, C., TAIT, J.F.:
Steroid dynamic under steadystate conditions.
Recent Progr. Hormone Res. 25 (1967) 611

9. BIDLINGMAIER, F., KNORR, D.:
Plasma testosterone and estrogens in pubertal gynecomastia.
Z. Kinderheilk. 115 (1973) 89

10. BIDLINGMAIER, F., WAGNER-BARNACK, M., BUTENANDT, O., KNORR, D.:
Plasma estrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions.
Pediat. Res. 7 (1973) 901

11. BRAUN-FALCO, O., BUDDECKE, E., KARL, H.J.:
"Zellulitis" - Round-Table-Gespräch anläßlich der Münch. Derm. Ges. 1970
Med. Klin. 66 Nr. 22 (1971) 827-832

12. BREUER, H., BREUER, J., DAHM, K., KNUPPEN, R., LEHMANN, W.D.:
Some newer aspects of oestrogen metabolism.
Adv. Biosci. 2 (1968) 113, Pergamon Press, Vieweg

13. BREUER, J., BREUER, H.:
Halbwertszeit von (4-14 C) Östradiol-17β in vivo sowie Stoffwechsel von (4-14 C) Östron und (4-14 C) Östriol in vitro bei Lebergesunden und bei Patienten mit Lebercirrhose.
Z. Klin. Chem. klin. Biochem. 11 (1973) 263

14. BREUER, J.:
Bestimmung der biologischen Halbwertszeit von (4-14 C) Östradiol-17β bei Normalpersonen und Patienten mit Lebercirrhose.
Z. Physiol. Chem. 351 (1970) 1299

15. BURTON, J.L., JOHNSON, C., LIBMAN, L., SHUSTER, S.:
Skin virilism in women with hirsutism.
J. Endocr. 53 (1972) 349-354

16. DAVIDSON, J.M.:
Effects of estrogen on the sexual behaviour of male rats.
Endocrinology 84 (1969) 1365-1572

17. DOE, R.P., DICKINSON, P., ZINNEMAN, H.H., SEAL, U.S.:
Elevated nonprotein-bound cortisol (NPC) in pregnancy, during estrogen administration and in carcinoma of the prostate.
J. clin. Endocr. 29 (1969) 757

18. DOE, R.P., MELLINGER, G.T., SWAIM, W.R., SEAL, U.S.:
Estrogen dosage effects on serum proteins: a longitudinal study.
J. clin. Endocr. 27 (1967) 1081

19. DREßLER, D.:
Die sogenannte Zellulitis (Panniculose).
Fortschr. Med. 88, Nr. 32 (1970) 1294-1296

20. EHLERS, G.:
Über die sogenannte Pannikulose unter besonderer Berücksichtigung histologischer und histochemischer Untersuchungen.
Verh. Dtsch. Ges., Bd. 2 (1972) 207-214

21. GOMEZ, E.C., HSIA, S.L.:
In vitro metabolism of testosteron-H-^{14}C and ^{4}, androstene-3, 17-dione-4-^{14}C in human skin.
Biochemistry 7 (1968) 24-32

22. HALL, P.F.:
Gynecomastia.
Monographs of the Fed. Council of the British Medical Ass. in Australia 2 (1959) 468

23. HELLENBROICH, D.O.:
Unerwünschte Spätfolgen von Isomucaseinjektionen.
Z. Haut-Geschl. Kr. 47 (8) (1972) 391-394

24. HELLER, C., NELSON, W.O.:
Hyalinization of the seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig-cell functions.
J. clin. Endocr. 5 (1945) 1

25. HOPF, G.:
Zellulitis - eine erfundene Krankheit.
MEDIZIN HEUTE 23 (1971) 4-5

26. JACOBS, E.C.:
Gynaecomastia following severe starvation.
Ann. Int. Med. 28 (1948) 792

27. JULL, J.W., DOSSETT, J.A.:
Hormone excretion studies of gynaecomastia of puberty.
Brit. Med. J. II (1964) 795

28. JULL, J.W., BONSER, G.M., DOSSETT, J.A.:
Hormone excretion studies of males with gynaecomastia.
Brit. Med. J. II (1964) 797

29. KARLSON, P., in: KARLSON, P. (ed.):
Mechanisms of Hormone Action.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Acad. Press, New York and London (1965) 139-141

30. KELCH, R.P., JENNER, M.R., WEINSTEIN, R., KAPLAN, S.L., GRUMBACH, M.M.:
Estradiol and testosterone secretion by human, simian, and canine testis, in males with hypogonadism and in male pseudohermaphrodites with feminizing testes syndrome.
J. clin. Invest. 51 (1972) 824

31. KIRSCHNER, M.A., KNORR, D.W.R.:
Suppression of androgen and oestrogen production in normal men.
Acta Endocr. 70 (1972) 342

32. KLEY, H.K., NIESCHLAG, E., BIDLINGMAIER, F., KROSKEMPER, H.L.:
Possible age-dependent influence of estrogens on the binding of testosterone in plasma of adult men.
Horm. Metab. Res. 6 (1974 a) 213

33. KLEY, H.K.:
Östrogene im Plasma des Mannes.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1975) 1-9, 16-30, 52-133

34. KLEY, H.K., SCHRIEFERS, H.:
Biotransformation von Androgenen in Explantatkulturen von Rattenovarien.
Symp. Dtsch. Ges.-Endokrin. 16 (1970) 434. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York

35. KLINEFELTER, H.F. jr., REIFENSTEIN, E.C. jr., ALBRIGHT, F.:
Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone.
J. clin. Endocr. 2 (1942) 615

36. KORENMAN, S.G., PERRIN, L.E., Mc CALLUM, T.P.:
Estradiol in human plasma: demonstration of elevated levels in gynecomastia and in cirrhosis.
J. clin. Invest. 48 (1969) 45 (Abstract 144)

37. KORENMAN, S.G., PERRIN, L.E., Mc CALLUM, T.P.:
A radio-ligand binding assay system for estradiol measurement in human plasma.
J. clin. Endocr. 29 (1969) 879

38. KORTING, G.W.:
Bedeutung und Therapie der "Zellulitis".
Med. Wet 46 (1969) 2553

39. KREYSEL, H.W. und KAMMERER, B.:
Die sog. Zellulitis im Brennpunkt moderner Untersuchungsverfahren.
Med. Welt 25 (1974) Nr. 15, 625-635

40. LARON, Z.:
Breast development induced by methandrostenolone (Dianabol).
J. clin. Endocr. 22 (1962) 450

41. LEWIS, J.G., STOCKARD, C.S.:
Feminizing testis tumors.
J. Urol. 64 (1950) 518

42. LE WINN, E.B.:
Gynecomastia during digitalis therapy.
New England J. Med. 248 (1953) 316

43. LONGCOPE, C.:
The metabolism of estrone sulfate in normal males.
J. clin. Endocr. 34 (1972) 113

44. LONGCOPE, C.:
The effect of human chorionic gonadotropin on plasma steroid levels in young and old men.
Steroids 21 (1973) 583

45. LONGCOPE, C., KATO, T., HORTON, R.:
Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women.
J. clin. Invest. 48 (1969) 2191

46. LONGCOPE, C., WIDRICH, W., SAWIN, C.T.:
The secretion of estrone and estradiol-17β by human testis.
Steroids 20 (1972) 439

47. LYONS, W.R., LI, C.H., JOHNSON, R.E.:
The hormonal control of mammary growth and lactation.
Rec. Progr. Horm. Res. 14 (1958) 219

48. MARGOLIS, I.B., GROSS, C.G.:
Gynecomastia during phenothiazine therapy.
Jama 199 (1967) 942

49. MARTZ, G.:
Die hormonale Therapie maligner Tumoren.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1968)

50. Mc CULLAGH, E.P., ROSSMILLER, H.R.:
Methyltestosterone. I. Androgenic effects and the production of gynecomastia and oligospermia.
J. clin. Endocr. I (1941) 496

51. MIGEON, C.J.:
Adrenat Androgens in Man.
Amer. J. clin. Med. 53 (1969) 606

52. MÖLLER, G., NORNBERGER, F.:
Anatomische Grundlagen der sog. "Zellulitis".
Arch. Derm. Forsch. 244 (1972) 171-172

53. MÖLLER, G., NORNBERGER, F.:
Das Relief der Lederhautunterseite des Menschen.
Kosmetologie 4 (1974) 124-129

54. MUSA, B.U., DOE, R.P., SEAL, U.S.:
Serum protein alterations produced in women by synthetic estrogens.
J. clin. Endocr. 27 (1967) 1463

55. NAGEL, R., KÖLLN, C.P., POCHHAMMER, K., SCHILLINGER, E.:
Steroidelimination bei Greisen.
24. Tgg. Dtsch. Ges. Urologie, Hannover, 13.-16. September 1972

56. NEUMANN, F., v. BERSWORDT-WALLRABE, R., ELGER, W., STEINBECK, H., in TAMM, J. (ed.):
Testosterone.
G. Thieme, Stuttgart (1968) 134

57. NEUMANN, F., BAHNER, F., BROTHERTON, J., GRÄF, K.J., HASAN, S.H., HORN, H.J., HUGHES, A., OERTEL, G.W., STEINBECK, H., VOSS, H.E., WAGNER, R.K.:
Androgens II and Antiandrogens.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1974)

58. NEUMANN, F., DÖRING, G., HOßFELD, C.:
Physiologie des Menschen.
Bd. 17 Endokrinologie II; herausgegeben von Gauer, Kramer, Jung, Urban und Schwarzenberg. München, Berlin, Wien (1972) 1-91

59. NORNBERGER, F., MOLLER, G.:
Architectural structure of the subcutaneous layer and morphokinetics of fat protrusion.
XIV International Congress of Dermatology, Padua - Venice, 22. - 27. Mai 1972
Excert. Med., Amsterdam (1974) 868-869

60. NORNBERGER, F., MOLLER, G.:
Subcutis und Haut im Alter.
Sonderdruck Zschr. Gerontol., Bd. 7, 6 (1974) 410-421

61. NORNBERGER, F., NEUMANN, F., MÖLLER, G.:
Hautstruktur und Sexualhormone.
Dtsch. Dermat. Ges., Graz, 10. - 14. September 1974

62. NORNBERGER, F.:
Sex differences in structure of male and female skin.
Second South African International Dermatological Congress, Cape Town, 8. - 12. Januar 1973

63. NORNBERGER, F., MENDE, H., ROEDEL, P.:
Behandlungsergebnisse bei der sog. "Zellulitis" mit Verteilerenzym im einfachen Blindversuch.
Arch. Derm. Forsch. zg. Kongreßbericht 244 (1972) 173-181

64. NORNBERGER, F., SCHRÖTER, B.:
Behandlungsergebnisse bei der sog. Zellulitis mit Verteilerenzymen im Doppel-Blind-Versuch.
Z. Hautkr. 48 (23) (1973) 1009-1017

65. PATTEN, M.B.:
Human Embryology.
2. Aufl., Mc Graw-Hill Book Company, New York, Toronto, London (1953) 195

66. RUPP, J., CANTAROW, A., RAKOFF, A.E., PASCHKIS, K.E.:
Hormone excretion in lever disease and in gynecomastia.
J. clin. Endocr. 11 (1951) 688

67. SCHMIDT, H.C.:
Die Zellulitis - Definition eines neuen Krankheitsbildes.
Der deutsche Apotheker, Nr. 2 (1969) 59-61

68. SCHUPPLI, R.:
Ist der Begriff "Zellulitis" stichhaltig?
Med. Welt 48 (1970) 2202

69. SHUSTER, S., BLACK, M.M., BOTTOMS, E.:
Skin collagen and thickness in women with hirsuties.
Brit. med. J. (1970) 772

70. SHUSTER, S., BOTTOMS, E.:
Senile degenerations of skin collagen.
clin. sci.25 (1963) 487-491

71. SPANKUS, W.H., GRANT, R.S.:
Gynecomastia.
J. clin. Endocr. 7 (1947) 586

72. STAFFIERI, J.J., CAMES, O., CID, J.M.:
Corticoadrenal tumor with hypoglycemic syndrome, goiter, gynecomastia and hepatosplenomegaly.
J. clin. Endocr. 9 (1949) 255

73. STARR, P.:
Gynecomastia during hyperthyroidism.
J.A.M.A. 104 (1935) 1988

74. TAMM, J., VOIGT, K.D., SCHÖNROCK, M., LUDWIG, E.:
The effect of orally administered cyproterone on the sebum production in human subjects.
Acta endocr. (Kbh) 59 (1968) 218-226

75. TURKINGTON, R.W.:
Serum prolactin levels in patients with gynecomastia.
J. clin. Endocr. 34 (1972) 62

76. TURKINGTON, R.W., TOPPER, Y.J.:
Androgen inhibition of mammary gland differentiation in vitro.
Endocrinology 80 (1967) 329

77. UFER, J.:
Hormontherapie in der Frauenheilkunde.
4. Auflage, de Gruyter, Berlin, New York (1972)

78. VERMEULEN, A.:
Testosterone in plasma.
Adv. Biosci. 2 (1968) 103, Pergamon Press, Vieweg

79. VERMEULEN, A.:
Plasma levels of androgens and testicular abnormalities.
Acta Endocr. Suppl. 177 (1973) 390

80. VERMEULEN, A., MUSSCHE, M., VERDONCK, L.:
Testosterone and estradiol production rates and interconversion in normal males and male cirrhotics.
Excerpta Med. Int. Congr. Ser. 256 (1972) 305

81. VERMEULEN, A., RUBENS, R., VERDONCK, L.:
Testosterone secretion and metabolism in male senescence.
J. clin. Endocr. 34 (1972) 730

82. VERMEULEN, A., STOICA, T., VERDONCK, L.:
The apparent free testosterone concentration, an index of androgenicity.
J. clin. Endocr. 33 (1971) 759

83. VERMEULEN, A., VERDONCK, L.:
Studies on the binding of testosterone to human plasma.
Steroids II (1968) 609

84. VERMEULEN, A., VERDONCK, L., VAN DER STRAETEN, M., ORIE, N.:
Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone in its metabolic clearance rate.
J. clin. Endocr. 29 (1969) 1470

85. WALLACH, E.E., GARCIA, C.R.:
Familial gynecomastia without hypogonadism: A report of three cases in one family.
J. clin. Endocr. 22 (1962) 1201

86. WEBSTER, G.W.:
Gynecomastia in the navy.
Mil. Surgeon 95 (1944) 375

87. WILKINS, L.:
A feminizing adrenal tumor causing gynecomastia in a boy of five years contrasted with a virilizing tumor in a five-year-old girl.
J. clin. Endocr. 8 (1948) 111

8. Anhang (Patientendaten)

Pat. Nr.	Alter in Jahren	Therapie-dauer in Monaten	Therapie	Status protrusus cutis	Gynäko-mastie	Genital-behaarungs-typ
1	79	18	Pr-D O	+	+	w
2	34	18	Pr-D H	+	+	w
3	83	60	Pr-D P	+	+	w
4	65	24	Pr-D O	+	+	w
5	81	42	Pr-D	+	+	w
6	66	18	Pr-D H P	+	+	w
7	73	18	Pr-D H P	+	+	w
8	70	18	Pr-D H P	-	+	w
9	79	108	Pr-D	+	+	w
10	80	30	Pr-D	+	+	w
11	74	6	Pr-D	+	+	m
12	69	108	Pr-D	-	+	w
13	71	18	Pr-D O	+	+	w
14	74	108	Pr-D	+	+	w
15	76	18	Pr-D O H	+	+	w
16	72	12	Pr-D P	+	+	w
17	66	12	Pr-D	+	+	w
18	64	3	Pr-D O H	-	+	m
19	71	84	Pr-D O	+	+	w
20	75	72	Pr-D P	+	+	w
21	72	24	Pr-D O H	+	+	w
22	92	24	Pr-D P	-	+	w
23	80	6	Pr-D P	+	+	w
24	67	12	Pr-D O	+	+	w
25	83	72	Pr-D	+	+	w
26	73	24	Pr-D P	+	+	w
27	65	18	Ez P	+	+	w
28	76	72	Ed	+	+	w
29	65	24	Pr-D O	+	+	m
30	72	96	Pr-D	+	+	w
31	71	24	Ez H	+	+	w
32	84	6	Pr-D O	-	-	m
33	66	36	Ez P	+	+	w
34	76	12	Pr-D	-	-	m
35	67	24	Ez O	+	+	w
36	79	6	Pr-D	-	-	m
37	78	48	Pr-D	+	+	w
38	70	48	Pr-D P	+	+	w
39	75	24	Pr-D	-	+	w
40	66	24	Pr-D O P	-	+	w
41	91	36	Pr-D P	-	+	w
42	81	24	Pr-D O	+	+	w
43	58	60	Pr-D P	+	+	w

Fortsetzung Tabelle 10

Pat. Nr.	Alter in Jahren	Therapie-dauer in Monaten	Therapie	Status protrusus cutis	Gynäko-mastie	Genital-behaarungs-typ
44	60	24	Pr-D O H	+	+	w
45	68	12	Pr-D O H	+	+	w
46	66	24	Ez O P	+	+	w
47	52	24	Ez P	+	+	w
48	73	12	Pr-D P	+	+	w
49	70	24	Pr-D O H	+	+	w
50	73	12	Pr-D O H P	-	+	w
51	53	60	Pr-D H	+	+	w
52	83	84	Pr-D	-	+	w
53	69	6	Pr-D O	+	+	m
54	69	60	Pr-D	-	+	w
55	79	12	Pr-D	+	+	w
56	65	12	Pr-D	+	+	w
57	67	6	Pr-D O H	-	+	m
58	83	72	Pr-D	+	+	w
59	74	12	Pr-D	-	+	w
60	72	6	Pr-D O H	+	+	w
61	80	12	Pr-D	-	-	m
62	69	36	Ez P	+	+	w
63	90	48	Pr-D	+	+	w
64	81	12	Pr-D	+	+	w
65	82	24	Pr-D P	+	+	w
66	54	12	Pr-D O	-	+	m
67	87	84	Pr-D	+	+	w
68	84	6	Pr-D P	-	+	w
69	72	6	Pr-D O H P	+	+	w
70	62	36	Pr-D O H	+	+	w
71	85	72	Pr-D	+	+	w
72	82	12	Pr-D P	+	+	w
73	71	12	Pr-D H P	+	+	w
74	77	144	Pr-D P	+	+	w
75	61	36	Ez	+	+	w
76	77	12	Pr-D	-	-	m
77	66	24	Pr-D O	+	+	w
78	79	12	Ez	+	+	w
79	49	12	Pr-D	+	+	w
80	70	36	Pr-D	+	+	w
81	86	12	Pr-D P	+	+	w
82	76	6	Pr-D O H P	-	+	w
83	71	12	Pr-D O	+	+	w
84	72	12	Pr-D	-	+	w
85	67	12	Pr-D H	-	+	m
86	69	24	Pr-D O	+	+	w
87	67	12	Pr-D	+	+	w
88	69	24	Pr-D	+	-	w
89	86	12	Pr-D	+	+	w
90	66	12	Pr-D O H P	+	+	m

Fortsetzung Tabelle 10

Pat. Nr.	Alter in Jahren	Therapie-dauer in Monaten	Therapie	Status protrusus cutis	Gynäko-mastie	Genital-behaarungs-typ
91	54	24	Pr-D O H P	+	+	w
92	73	6	Pr-D H P	-	-	m
93	68	36	Pr-D O H	+	+	w
94	72	60	Pr-D P	+	+	w
95	73	72	Pr-D O	+	+	w
96	73	36	Pr-D O H P	+	+	w
97	72	6	Pr-D O	-	-	m
98	70	12	Pr-D O	+	+	w
99	80	12	Pr-D P	+	+	w
100	83	36	Pr-D O H P	+	+	w
101	77	60	Pr-D O	+	+	w
102	63	24	Pr-D O H	+	+	w
103	84	12	Pr-D P	+	+	w
104	64	6	Pr-D	+	+	w
105	66	36	Pr-D O H P	+	+	w
106	70	12	Pr-D O	+	+	w
107	74	12	Pr-D	+	+	m
108	64	12	Pr-D O H P	+	+	m
109	68	6	Pr-D O	+	+	w
110	79	36	Pr-D	+	+	w
111	63	12	Pr-D O	+	+	w
112	40	24	Pr-D	-	-	m
113	74	12	Pr-D	+	+	w
114	76	24	Pr-D O	+	+	w
115	79	84	Pr-D	+	+	w
116	67	24	Pr-D O P	+	+	w
117	77	12	Pr-D P	-	+	w
118	78	24	Pr-D	-	+	w
119	67	24	Pr-D O	+	+	w
120	73	24	Pr-D P	+	+	w

Tabelle 10: Obersicht über die untersuchten Patienten mit Prostata-carcinom

Pat. Nr.	Alter in Jahren	Therapie-dauer in Monaten	Status protrusus cutis	Bart-wuchs	Stimme	Genital-behaargs. typ	prätibiale Behaarg.	Vermerk
1	57	36	+	+	tief	w	+	
2	59	36	-	+	tief	w	+	Kachexie
3	59	3	+	+	tief	w	+	
4	62	27	+	+	tief	w	+	
5	77	27	+	+	unverändert	w	-	
6	65	15	+	+	unverändert	w	-	
7	60	3	+	+	unverändert	w	-	
8	68	1	+	+	unverändert	w	+	
9	72	9	-	+	unverändert	w	+	Kachexie
10	55	5	+	-	unverändert	w	-	
11	82	3	-	+	unverändert	w	-	Kachexie
12	78	1	+	+	unverändert	w	-	
13	60	11	+	+	unverändert	w	-	
14	70	15	-	+	unverändert	w	-	Kachexie
15	53	33	-	+	unverändert	w	-	Kachexie
16	67	6	+	+	unverändert	w		
17	59	18	+	+	unverändert	w	-	
18	74	18	+	+	tief	w	+	
19	68	1	+	+	unverändert	w	+	
20	68	6	+	+	unverändert	w	+	
21	63	21	+	+	tief	w	+	
22	59	21	+	+	tief	w	-	
23	62	15	+	+	unverändert	w	+	
24	69	2	+	+	tief	w	-	
25	74	1	+	+	unverändert	w	-	
26	64	1	+	+	unverändert	w	-	
27	87	60	+	+	tief	w	+	
28	75	24	+	+	unverändert	w	-	
29	46	3	+	-	unverändert	w	-	
30	69	132	(+-)	+	tief	m	+	

Tabelle 11: Übersicht über die untersuchten Patientinnen mit Zustand nach Ablatio mammae wegen Mammacarcinom

Abkürzungen zu Tabelle 10 und 11:

Pr-D = Progynon-Depot

H = Honvan

Ez = Estrazyt

Ed = Estradurin

O = Orchidektomie

P = Prostatektomie

w = weiblich

m = männlich

Unseren besonderen Dank möchten wir aussprechen:

Herrn Prof.Dr.med. F. Nürnberger
für die Oberlassung des Themas, für die freundliche Unterstützung und die wissenschaftliche Oberwachung dieser Dissertation;

Herrn Prof.Dr.med. R. Nagel und seinem Mitarbeiter Dr.med. C.P. Kölln,
Herrn Prof.Dr.med. K. Zum Winkel,
Herrn Chefarzt Dr.med. Tauschwitz
für die Oberlassung der Patienten;

Herrn Prof.Dr. F. Neumann und seinem Mitarbeiter Dr. S.H. Hasan von der Abteilung für Endokrinpharmakologie der Fa. Schering AG Berlin
für die radioimmunologische Hormonspiegelbestimmung;

Herrn Prof.Dr.med. G. Müller, Mainz,
für die Bereitstellung sog. "dicker Schnitte";

Frau Dipl.-Ing. K. Schmidt vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof.Dr.Dr.G. Fuchs)
für die hilfreiche statistische Beratung;

Herrn Dr.med. R. Käfer
für die Durchführung der photographischen Dokumentation.

Lebenslauf

Margaretha Marnita Arnan-Thiele

1948	am 5. Januar in Padang /Indonesien geboren als Tochter des Kaufmanns Perbawa Arnan und seiner Ehefrau Desiana Arnan, geb. Lie
1954 - 1960	St. Theresia-Grundschule in Jakarta/Indonesien
1960 - 1963	St. Theresia-Mittelschule in Jakarta/Indonesien
1963 - 1966	St. Ursula-Gymnasium in Jakarta/Indonesien mit Abitur im November 1966 als Abschluß
1967 - 1968	Studienkolleg an der Freien Universität Berlin
1968 - 1975	Medizinstudium an der Freien Universität Berlin
24.9.1969	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
18.8.1971	Ärztliche Vorprüfung
29.4.1975	Ärztliche Prüfung
15.6.1975 - 30.6.1976	Medizinalassistent am Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin
5.7.1976	Eheschließung
seit 1. Oktober 1976	Assistenzärztin der Röntgenologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin

Lebenslauf

Eduard Ludwig Henghuber

1947	am 7. Dezember in Simbach bei Landau/Isar geboren als Sohn des Angestellten Eduard Henghuber und seiner Ehefrau Therese Henghuber, geb. Brunner
1954 - 1959	Volksschule in Pfarrkirchen/Ndby
1959 - 1968	Humanistisches Gymnasium in Pfarrkirchen/Ndby mit Abitur 1968
1968 - 1974	Medizinstudium an der Freien Universität Berlin
1969	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1971	Ärztliche Vorprüfung
14.8.1974	Ärztliche Prüfung
1.10.1974 - 31.5.1975	Medizinalassistent im Klinikum Steglitz
1. 6.1975 - 30.9.1975	Medizinalassistent im Krankenhaus Heckeshorn
1.10.1975 - 30.4.1976	Assistenzarzt an der traumatologischen Abteilung im St. Josef Krankenhaus in Berlin
seit 1.5.1976	Assistenzarzt im Wenckebach-Krankenhaus in Berlin Chirurgische Abteilung
26.5.1972	Eheschließung
2.5.1976	Geburt Tochter Claudia

DISSERTATIONSDRUCK
HÖPFNER GMBH
Pestalozzistr. 106 1 Berlin 12 312 88 85
313 81 98